

Препоръки 2022 на ESC/ERS за диагностика и лечение на белодробна хипертония

Създадени от работната група за за диагностика и лечение на белодробната хипертония на Европейското кардиологично дружество (ESC) и Европейското респираторно дружество (ERS).

Възприето от Международното дружество по сърдечна и белодробна трансплантация (ISHLT) и Европейската референтна мрежа за редки респираторни заболявания (ERN-LUNG).

Автори/членове на работната група: Marc Humbert  (Франция), Gabor Kovacs (Австрия), Marius M. Hoyer (Германия), Roberto Badagliacca (Италия), Rolf M.F. Berger (Нидерландия), Margarita Brida (Хърватия), Jørn Carlsen (Дания), Andrew J.S. Coats (Великобритания), Pilar Escribano-Subias (Испания), Pisana Ferrari (Италия), Diogenes S. Ferreira (Бразилия), Hossein Ardeschir Ghofrani (Германия), George Giannakoulas (Гърция), David G. Kiely (Великобритания), Eckhard Mayer (Германия), Gergely Meszaros (Унгария), Blin Nagavci (Германия), Karen M. Olsson (Германия), Joanna Pepke-Zaba (Великобритания), Jennifer K. Quint (Великобритания), Göran Rådegran (Швеция), Gerald Simonneau (Франция), Olivier Sitbon (Франция), Thomy Tonia (Швейцария), Mark Toshner (Великобритания), Jean-Luc Vachiery (Белгия),

* Авторы-кореспонденти:

Stephan Rosenkranz, Clinic III for Internal Medicine (Department of Cardiology, Pulmonology and Intensive Care Medicine) и Cologne Cardiovascular Research Center (CCRC), Heart Center at the University Hospital Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Germany. Tel.: +49-221-478-32356. Имейл: stephan.rosenkranz@ukkoeln.de;

Marion Delcroix, Clinical Department of Respiratory Diseases, Centre of Pulmonary Vascular Diseases, University Hospitals of Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium. Tel.: +3216 346813. Имейл: marion.delcroix@uzleuven.be;

† Двамата председатели допринесоха еднакво за документа и са съвместни кореспонденти.

Принадлежност на авторите/членовете на работната група: изброени в Информация за авторите.

¹ Представители на Европейската асоциация за педиатрична и вродена кардиология (AEPIC)

Комитет на ESC за насоки за клинична практика (CPG): изброени в Приложението.

Комитети на под-специалности на ESC участвали в разработването на този документ:

Асоциации: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), и Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council on Cardiovascular Genomics.

Работни групи: Вродени сърдечни болести при възрастни, Белодробна циркулация, Функция на дясната камера, Тромбоза.

Пациентски форум

Съдържанието на тези препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC)/Европейското респираторно дружество (ERS) е публикувано само за лична и образователна употреба. Не е разрешена търговска употреба. Нито една част от Препоръките на ESC/ERS не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение на ESC и ERS. Разрешение може да бъде получено при подаване на писмено искане до Oxford University Press, издател на European Heart Journal, и страната, упълномощена да обработва такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

Отказ от отговорност: Препоръките на ЕКД/ЕРД представляват възгледите на ЕКД и ЕРД и са изготвени след внимателно разглеждане на научните и медицинските познания и наличните доказателства към момента на публикуването им. ЕКД и ЕРД не носят отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или неяснота между Препоръките на ESC/ERS и всякакви други официални насоки или препоръки, публикувани от съответните органи за обществено здравеопазване, особено свързани с доброто прилагане на здравни грижи или терапевтични стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло под внимание Препоръките на ЕКД/ЕРД, когато използват клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; въпреки това, препоръките на ЕКД/ЕРД не отменят по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, вземайки предвид здравословното състояние на всеки пациент и след обсъждане с този пациент и, когато е подходящо и/или необходимо, с болногледача на пациента. Насоките на ЕКД/ЕРД не освобождават здравните специалисти от пълно и внимателно разглеждане на съответните официални актуализирани насоки или препоръки, публикувани от компетентните органи по обществено здравеопазване, с цел управление на случая на всеки пациент в светлината на научно приетите в съответствие с техните съответни етични и професионални задължения данни. Отговорност на здравния специалист е и да провери приложимите правила и разпоредби, свързани с лекарствата и медицинските изделия към момента на предписване.

Тази статия беше публикувана едновременно с разрешение в *European Heart Journal* и *European Respiratory Journal*.

© Европейското кардиологично дружество и Европейското респираторно дружество 2022 г. Всички права запазени. Статиите са идентични, с изключение на незначителни стилистични и правописни разлики в съответствие със стила на конкретното списание. Всеки цитат може да се използва при цитиране на тази статия. За разрешения, моля, изпратете имейл на: journals.permissions@oup.com.

Anton Vonk Noordegraaf (Нидерландия), **Marion Delcroix** [†] (председател на ERS) (Белгия), **Stephan Rosenkranz** [†] (председател на ESC) (Германия), и група за научни документи на ESC/ERS.

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

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

• AstraZeneca • **teva** • **BAYER** • NOVARTIS • *Pfizer* • Boehringer Ingelheim •

Рецензенти на документите: Markus Schwerzmann (рецензионен координатор на ЕКД) (Швейцария), Anh-Tuan Dinh-Xuan (ERS Review Coordinator) (Франция), Andy Bush (Великобритания), Magdy Abdelhamid (Египет), Victor Aboyans (Франция), Eloisa Arbustini (Италия), Riccardo Asteggiano (Италия), Joan-Albert Barberà (Испания), Maurice Beghetti (Швейцария), Jelena Čelutkienė (Литва), Maja Cikes (Хърватия), Robin Condliffe (Великобритания), Frances de Man (Нидерландия), Volkmar Falk (Германия), Laurent Fauchier (Франция), Sean Gaine (Ирландия), Nazzareno Galié (Италия), Wendy Gin-Sing (Великобритания), John Granton (Канада), Ekkehard Grünig (Германия), Paul M. Hassoun (САЩ), Merel Hellemons (Нидерландия), Tiny Jaarsma (Швеция), Barbro Kjellström (Швеция), Frederikus A. Klok (Нидерландия), Aleksandra Konradi (Русия), Konstantinos C. Koskinas (Швейцария), Dipak Kotecha (Великобритания), Irene Lang (Австрия), Basil S. Lewis (Израел), Ales Linhart (Чехия), Gregory Y.H. Lip (Великобритания), Maja-Lisa Løchen (Норвегия), Alexander G. Mathioudakis (Великобритания), Richard Mindham (Великобритания), Shahin Moledina¹ (Великобритания), Robert Naeije (Белгия), Jens Cosedis Nielsen (Дания), Horst Olschewski (Австрия), Isabelle Opitz (Швейцария), Steffen E. Petersen (Великобритания), Eva Prescott (Дания), Amina Rakisheva (Казахстан), Abilio Reis (Португалия), Arsen D. Ristić (Сърбия), Nicolas Roche (Франция), Rita Rodrigues (Португалия), Christine Selton-Suty (Франция), Rogerio Souza (Бразилия), Andrew J. Swift (Великобритания), Rhian M. Touyz (Канада/Великобритания), Silvia Ulrich (Швейцария), Martin R. Wilkins (Великобритания) и Stephen John Wort (Великобритания).

Всички експерти, участващи в разработването на тези насоки, са подали декларации за интерес. Те са събрани в доклад и публикувани в допълнителен документ едновременно с препоръките. Докладът е достъпен и на уебсайта на ESC www.escardio.org/guidelines.

 **Вижте *European Heart Journal* онлайн за допълнителни данни, които включват основна информация и подробно обсъждане на данните, които осигуряват основата на препоръките.**

Редактор: доц. д-р Елена Димитрова, дм – МБАЛ „Национална кардиологична болница“, член на УС на Дружеството на кардиолозите в България.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 26 август 2022 г.

Ключови думи Препоръки • Белодробна хипертония • Белодробна артериална хипертония • Хронична тромбоемболична белодробна хипертония • Болест на лявото сърце • Вродено сърдечно заболяване • Белодробно заболяване • Заболяване на съединителната тъкан • Антагонисти на ендотелиновия рецептор • Инхибитори на фосфодиестераза тип 5 • Стимулатори на разтворимата гуанилат циклаза • Простациклинови аналози • Агонисти на простациклиновия рецептор • Белодробна ендартеректомия • Балонна пулмонална ангиопластика • Белодробна трансплантация

Съдържание

Съкращения и акроними	6
1. Предисловие	8
2. Въведение	9
2.1. Какво е новото	9
2.2. Методи	18
3. Дефиниции и класификации	20
3.1. Дефиниции	20
3.2. Класификация	21
4. Епидемиология и рискови фактори	21
4.1. Група 1, белодробна артериална хипертония	21
4.2. Група 2, белодробна хипертония, свързана с левостранно сърдечно заболяване	23

4.3. Група 3, белодробна хипертония, свързана с белодробни заболявания и/или хипоксия	23
4.4. Група 4, белодробна хипертония, свързана с хронична обструкция на белодробната артерия	23
4.5. Група 5, белодробна хипертония с неясни и/или многофакторни механизми	23
5. Диагностика на белодробната хипертония	23
5.1. Диагноза	23
5.1.1. Клинична картина	23
5.1.2. Електрокардиограма	24
5.1.3. Рентгенография на гръдния кош	24
5.1.4. Тестове за белодробна функция и кръвно-газов анализ	24
5.1.5. Ехокардиография	25

5.1.6.	Вентилационно-перфузионна белодробна скintiграфия.....	26	6.3.3.2.3.	Мацитентан.....	50
5.1.7.	Компютърна томография на гръдния кош без контраст и с контрастно усилване и дигитална субтракционна ангиография.....	26	6.3.3.3.	Фосфодиестераза 5 инхибитори и стимулатори на гуанилат циклазата.....	50
5.1.8.	Изобразяване със сърдечен ядрено-магнитен резонанс.....	28	6.3.3.3.1.	Силденафил.....	50
5.1.9.	Кръвни изследвания и имунология.....	29	6.3.3.3.2.	Тадалафил.....	50
5.1.10.	Абдоминален ултразвук.....	29	6.3.3.3.3.	Риоцигуат.....	50
5.1.11.	Кардиопулмонален тест с натоварване.....	29	6.3.3.4.	Аналози на простагиклин и рецепторни агонисти на простагиклин.....	50
5.1.12.	Дясна сърдечна катетеризация, вазореактивност, натоварване и провокация с обемно обременяване.....	29	6.3.3.4.1.	Епопростенол.....	50
5.1.12.1.	Дясна сърдечна катетеризация.....	29	6.3.3.4.2.	Илопрост.....	50
5.1.12.2.	Тест за вазореактивност.....	30	6.3.3.4.3.	Трепростинил.....	50
5.1.12.3.	Дясна сърдечна катетеризация с натоварване.....	30	6.3.3.4.4.	Берапрост.....	51
5.1.12.4.	Провокация с обемно обременяване.....	31	6.3.3.4.5.	Селекспаг.....	51
5.1.13.	Генетично консултиране и изследване.....	31	6.3.4.	Терапевтични стратегии при пациенти с идиопатична, наследствена, свързана с лекарства или съединително-тъканно заболяване белодробна артериална хипертония.....	51
5.2.	Диагностичен алгоритъм.....	31	6.3.4.1.	Първоначално решение за лечение при пациенти без съпътстващи кардиопулмонални коморбидности.....	51
5.2.1.	Стъпка 1 (суспекция).....	33	6.3.4.2.	Решения за лечение по време на проследяване при пациенти без кардиопулмонални коморбидности.....	52
5.2.2.	Стъпка 2 (откриване).....	35	6.3.4.3.	Белодробна артериална хипертония с кардиопулмонални коморбидности.....	53
5.2.3.	Стъпка 3 (потвърждение).....	35	6.3.5.	Лекарствени взаимодействия.....	54
5.3.	Скрининг и ранно откриване.....	35	6.3.6.	Интервенционална терапия.....	55
5.3.1.	Системна склероза.....	36	6.3.6.1.	Балонна предсърдна септостомия и Potts шънт.....	55
5.3.2.	Носители на BMPR2 мутация.....	36	6.3.6.2.	Белодробна артериална денервация.....	55
5.3.3.	Портална хипертония.....	36	6.3.7.	Напреднала деснокамерна недостатъчност.....	55
5.3.4.	Белодробен емболизъм.....	36	6.3.7.1.	Лечение в интензивно отделение.....	55
6.	Белодробна артериална хипертония (група 1).....	37	6.3.7.2.	Механична циркулаторна подкрепа.....	55
6.1.	Клинична характеристика.....	37	6.3.8.	Трансплантация на бял дроб и сърце-бял дроб.....	55
6.2.	Тежест и оценка на риска.....	38	6.3.9.	Алгоритъм за лечение, базиран на доказателства.....	56
6.2.1.	Клинични параметри.....	38	6.3.10.	Диагностика и лечение на усложненията на белодробната артериална хипертония.....	56
6.2.2.	Образни методи.....	38	6.3.10.1.	Аритмии.....	56
6.2.2.1.	Ехокардиография.....	39	6.3.10.2.	Хемоптиза.....	57
6.2.2.2.	Сърдечен магнитен резонанс.....	39	6.3.10.3.	Механични усложнения.....	57
6.2.3.	Хемодинамика.....	39	6.3.11.	Грижи в края на живота и етични проблеми.....	57
6.2.4.	Физически капацитет.....	39	6.3.12.	Нови лекарства в напреднала фаза на разработка (фаза 3 проучвания).....	57
6.2.5.	Биохимични маркери.....	41	7.	Специфични подгрупи белодробна артериална хипертония.....	57
6.2.6.	Докладвани от пациента измервания на резултата.....	41	7.1.	Белодробна артериална хипертония, свързана с лекарства и токсини.....	57
6.2.7.	Цялостна прогностична оценка, оценка на риска и цели на лечението.....	42	7.2.	Белодробна артериална хипертония, свързана със заболяване на съединителната тъкан.....	58
6.3.	Терапия.....	43	7.2.1.	Епидемиология и диагностика.....	58
6.3.1.	Общи мерки.....	43	7.2.2.	Терапия.....	59
6.3.1.1.	Физическа активност и контролирана рехабилитация.....	43	7.3.	Белодробна артериална хипертония свързана с инфекция с човешкия имунодефицитен вирус.....	59
6.3.1.2.	Антикоагулация.....	43	7.3.1.	Диагноза.....	59
6.3.1.3.	Диуретици.....	44	7.3.2.	Терапия.....	59
6.3.1.4.	Кислород.....	44	7.4.	Белодробна артериална хипертония свързана с портална хипертония.....	60
6.3.1.5.	Сърдечно-съдови лекарства.....	44	7.4.1.	Диагноза.....	60
6.3.1.6.	Анемия и железен статус.....	44	7.4.2.	Терапия.....	60
6.3.1.7.	Ваксинация.....	44	7.4.2.1.	Чернодробна трансплантация.....	61
6.3.1.8.	Психосоциална подкрепа.....	44			
6.3.1.9.	Придържане към лечебните мерки.....	45			
6.3.2.	Специални ситуации.....	45			
6.3.2.1.	Бременност и контрацепция.....	45			
6.3.2.1.1.	Бременност.....	45			
6.3.2.1.2.	Контрацепция.....	45			
6.3.2.2.	Хирургични процедури.....	45			
6.3.2.3.	Пътуване и надморска височина.....	45			
6.3.3.	Терапии за белодробна артериална хипертония.....	46			
6.3.3.1.	Калциеви антагонисти.....	46			
6.3.3.2.	Ендотелинови рецепторни антагонисти.....	48			
6.3.3.2.1.	Амбрисентан.....	48			
6.3.3.2.2.	Бозентан.....	49			

7.5. Белодробна артериална хипертония свързана с вродено сърдечно заболяване при възрастни.....	61	11.1. Хематологични нарушения.....	83
7.5.1. Диагностика и оценка на риска.....	61	11.2. Системни нарушения.....	84
7.5.2. Терапия.....	62	11.3. Метаболитни нарушения.....	84
7.6. Белодробна артериална хипертония свързана с шистозомиаза.....	64	11.4. Хронична бъбречна недостатъчност.....	84
7.7. Белодробна артериална хипертония с признаци на венозно/капилярно засягане.....	64	11.5. Белодробна туморна тромботична микроангиопатия.....	84
7.7.1. Диагностика.....	64	11.6. Фиброзиращ медиастинит.....	84
7.7.2. Терапия.....	64	12. Дефиниция за център по белодробна хипертония.....	85
7.8. Педиатрична белодробна хипертония.....	65	12.1. Оборудване и умения, необходими за център по белодробна хипертония.....	86
7.8.1. Епидемиология и класификация.....	65	12.2. Европейска референтна мрежа.....	86
7.8.2. Диагностика и оценка на риска.....	65	12.3. Пациентски асоциации и овластяване на пациентите.....	87
7.8.3. Терапия.....	68	13. Ключови послания.....	87
8. Белодробна хипертония, свързана с левостранно сърдечно заболяване (група 2).....	69	14. Недостатъчни доказателства.....	87
8.1. Дефиниция, прогноза и патофизиология.....	69	14.1. Белодробна артериална хипертония (група 1).....	87
8.2. Диагностика.....	69	14.2. Белодробна хипертония свързана с левостърдечно заболяване (група 2).....	88
8.2.1. Диагностика и контрол на подлежащото левостранно сърдечно заболяване.....	70	14.3. Белодробна хипертония свързана с белодробни заболявания и/или хипоксия (група 3).....	88
8.2.2. Оценка на белодробна хипертония и фенотипизиране на пациента.....	71	14.4. Хронична тромбоемболична белодробна хипертония (група 4).....	88
8.2.3. Инвазивна оценка на хемодинамиката.....	71	14.5. Белодробна хипертония с неясни и/или многофакторни механизми (група 5).....	88
8.3. Терапия.....	72	15. Послания „Какво да правим“ и „Какво да не правим“ от препоръките.....	89
8.3.1. Белодробна хипертония свързана с левостранна сърдечна недостатъчност.....	72	16. Показатели за качество.....	94
8.3.1.1. Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.....	72	17. Допълнителни данни.....	94
8.3.1.2. Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.....	72	18. Декларация за наличност на данни.....	94
8.3.1.3. Устройства при междупредсърдни шънтове.....	72	19. Информация за авторите.....	94
8.3.1.4. Дистанционно мониториране на белодробното артериално налягане при сърдечна недостатъчност.....	72	20. Приложение.....	95
8.3.2. Белодробна хипертония, свързана с клапно сърдечно заболяване.....	72	21. Източници.....	96
8.3.2.1. Болест на митралната клапа.....	73		
8.3.2.2. Аортна стеноза.....	73		
8.3.2.3. Трикуспидална регургитация.....	73		
8.3.3. Препоръки за употребата на лекарства одобрени за БАХ при БХ-LHD.....	74		
9. Белодробна хипертония, свързана с белодробни заболявания и/или хипоксия (група 3).....	74		
9.1. Диагностика.....	74		
9.2. Терапия.....	76		
9.2.1. Белодробна хипертония, свързана с хронична обструктивна белодробна болест или емфизем.....	76		
9.2.2. Белодробна хипертония, свързана с интерстициална белодробна болест.....	76		
9.2.3. Препоръки за употребата на лекарства, одобрени за БАХ при БХ, свързана с белодробно заболяване.....	76		
10. Хронична тромбоемболична белодробна хипертония (група 4).....	76		
10.1. Диагностика.....	77		
10.2. Терапия.....	79		
10.2.1. Хирургично лечение.....	80		
10.2.2. Медикаментозна терапия.....	81		
10.2.3. Интервенционално лечение.....	81		
10.2.4. Мултимодално лечение.....	81		
10.2.5. Проследяване.....	82		
10.3. Екип за хронична тромбоемболична белодробна хипертония и критерии за опитност.....	83		
11. Белодробна хипертония с неясни и/или мултифакторни механизми (група 5).....	83		

Таблицы на препоръките

Препоръки Таблица 1 – Препоръки за дясна сърдечна катетеризация и тест за съдова реактивност.....	31
Препоръки Таблица 2 – Препоръки за диагностична стратегия.....	35
Препоръки Таблица 3 – Препоръки за скрининг и подобро откриване на белодробна артериална хипертония и хронична тромбоемболична белодробна хипертония.....	37
Препоръки Таблица 4 – Препоръки за оценка на тежестта на заболяването и риска от смърт при пациенти с белодробна артериална хипертония.....	43
Препоръки Таблица 5 – Препоръки за общи мерки и специфични обстоятелства.....	46
Препоръки Таблица 6 – Препоръки за жени с детероден потенциал.....	46
Препоръки Таблица 7 – Препоръки за лечение на вазореактивни пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония.....	47
Препоръки Таблица 8 – Препоръки за лечение на не-вазореактивни пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония, които се представят без съпътстващи кардиопулмонални заболявания.....	51

Препоръки Таблица 9 – Препоръки за първоначална перорална лекарствена комбинирана терапия за пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония без съпътстващи кардиопулмонални заболявания.....	52
Препоръки Таблица 10 – Препоръки за секвенциална лекарствена комбинирана терапия при пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония.....	53
Препоръки Таблица 11 – Препоръки за лечение на невазореактивни пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония, които имат кардиопулмонални придружаващи заболявания.....	54
Препоръки Таблица 12 – Препоръки за интензивно лечение на белодробна артериална хипертония.....	55
Препоръки Таблица 13 – Препоръки за белодробна трансплантация.....	56
Препоръки Таблица 14 – Препоръки за белодробна артериална хипертония, свързана с лекарства или токсини.....	58
Препоръки Таблица 15 – Препоръки за белодробна артериална хипертония, свързана със заболяване на съединителната тъкан.....	59
Препоръки Таблица 16 – Препоръки за белодробна артериална хипертония, свързана с инфекция с човешкия имунодефицитен вирус.....	60
Препоръки Таблица 17 – Препоръки за белодробна артериална хипертония, свързана с портална хипертония.....	61
Препоръки Таблица 18 – Препоръки за затваряне на шънта при пациенти със съотношение белодробен към системен кръвоток >1,5:1 въз основа на изчисленото белодробно съдово съпротивление.....	63
Препоръки Таблица 19 – Препоръки за белодробна артериална хипертония свързани с вродени сърдечни заболявания при възрастни.....	63
Препоръки Таблица 20 – Препоръки за белодробна артериална хипертония с признаци на венозно/капилярно засягане.....	65
Препоръки Таблица 21 – Препоръки за педиатрична белодробна хипертония.....	68
Препоръки Таблица 22 – Препоръки при белодробна хипертония свързана с левостранна сърдечна болест.....	73
Препоръки Таблица 23 – Препоръки за белодробна хипертония, свързана с белодробно заболяване и/или хипоксия.....	77
Препоръки Таблица 24 – Препоръки за хронична тромбоемболична белодробна хипертония и хронична тромбоемболична белодробна болест без белодробна хипертония.....	82
Препоръки Таблица 25 – Препоръки за центрове по белодробна хипертония.....	86

Списък на таблиците

Таблица 1. Сила на препоръките по GRADE.....	19
Таблица 2. Нива на качество на доказателствата и техните определения.....	19
Таблица 3. Класове на препоръките.....	19
Таблица 4. Нива на доказателственост.....	19

Таблица 5. Хемодинамични дефиниции на пулмоналната хипертония.....	20
Таблица 6. Клинична класификация на белодробната хипертония.....	21
Таблица 7. Лекарства и токсини, свързани с белодробна артериална хипертония.....	23
Таблица 8. Аномалии на електрокардиограмата при пациенти с белодробна хипертония.....	26
Таблица 9. Рентгенографски признаци на белодробна хипертония и съпътстващи аномалии.....	26
Таблица 10. Допълнителни ехокардиографски признаци, подсказващи белодробна хипертония.....	28
Таблица 11. Хемодинамични измервания, получени по време на дясна сърдечна катетеризация.....	29
Таблица 12. Път на приложение, полуживот, дозировки и продължителност на приложение на препоръчаните съединения за тестване на вазореактивност при белодробна артериална хипертония.....	30
Таблица 13. Фенотипни характеристики, свързани с мутации за белодробна артериална хипертония.....	32
Таблица 14. Характерни диагностични признаци при пациенти с различни форми на белодробна хипертония.....	34
Таблица 15. Класификация на Световната здравна организация за функционалното състояние на пациенти с белодробна хипертония.....	39
Таблица 16. Цялостна оценка на риска при белодробна артериална хипертония (трислоен модел).....	40
Таблица 17. Предложени изследвания и срокове за проследяване на пациенти с белодробна артериална хипертония.....	41
Таблица 18. Променливи, използвани за изчисляване на опростения четирилоен модел за оценка на риска.....	42
Таблица 19. Дозирание на лекарствата за белодробна артериална хипертония при възрастни.....	47
Таблица 20. Критерии за белодробна трансплантация и включване в листата при пациенти с белодробна артериална хипертония.....	56
Таблица 21. Клинична класификация на белодробна артериална хипертония, свързана с вродено сърдечно заболяване.....	62
Таблица 22. Използване на терапии за белодробна артериална хипертония при деца.....	67
Таблица 23. Фенотипизиране на пациента и вероятност левостранно сърдечно заболяване да е причина за белодробна хипертония.....	71
Таблица 24. Белодробна хипертония с неясни и/или многофакторни механизми.....	83

Списък на фигурите

Фигура 1. Централна илюстрация.....	22
Фигура 2. Симптоми при пациенти с белодробна хипертония.....	24
Фигура 3. Клинични признаци при пациенти с белодробна хипертония.....	25
Фигура 4. Трансторакални ехокардиографски параметри при оценка на белодробната хипертония.....	27
Фигура 5. Ехокардиографска вероятност за белодробна хипертония и препоръки за по-нататъшна оценка.....	28

Фигура 6. Диагностичен алгоритъм при пациенти с необяснима диспнея и/или съмнение за белодробна хипертония.....	33
Фигура 7. Патофизиология и съвременни терапевтични цели при белодробна артериална хипертония (група 1).....	38
Фигура 8. Алгоритъм за изследване на вазореактивност при пациенти с предполагаема диагноза идиопатична, наследствена или белодробна артериална хипертония свързана с лекарства	48
Фигура 9. Базиран на доказателства алгоритъм за лечение на белодробна артериална хипертония при пациенти с идиопатична, наследствена, свързана с лекарства и заболяване на съединителната тъкан белодробна артериална хипертония	49
Фигура 10. Неонатална и педиатрична белодробна хипертония спрямо белодробна хипертония при възрастни.....	66
Фигура 11. Патофизиология на белодробна хипертония във връзка със заболяване на лявото сърце (група 2)	70
Фигура 12. Патофизиология на белодробната хипертония, свързана с белодробно заболяване (група 3).....	75
Фигура 13. Диагностична стратегия при хронична тромбоемболична белодробна хипертония.....	78
Фигура 14. Стратегия за лечение на хронична тромбоемболична белодробна хипертония.....	79
Фигура 15. Припокриване на лечението/мултимодалните подходи при хронична тромбоемболична белодробна хипертония.....	80
Фигура 16. Схема на центъра за белодробна хипертония	85

Съкращения и акроними

6MWD	Извървяно разстояние в 6-минутния тест с ходене
6MWT	6-минутен тест с ходене
АГА (ABG)	Артериален кръвно-газов анализ
АКЕИ (ACEi)	Инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим
АЛАТ (ALAT)	Аланин аминотрансфераза
АРБ (ARB)	Ангиотензин рецепторен блокатор
АРНИ (ARNi)	Ангиотензин рецепторен неприлизинов(и) инхибитор(и)
АСАТ (ASAT)	Аспартат аминотрансфераза
ASIG	Australian Scleroderma Interest Group
BNP	Мозъчен натриуретичен пептид
БПА (BPA)	Балонна пулмонална ангиопластика
БПД (BPD)	Бронхопулмонална дисплазия
CAMPHOR	Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review
КА (CCB)	Калциеви антагонисти
ВДХ (CDH)	Вродена диафрагмална херния
цГМФ (cGMP)	Циклически гуанозин монофосфат
ВСБ (CHD)	Вродена сърдечна болест
CI	Сърдечен индекс; Доверителен интервал
CMR (cMRI)	Сърдечен магнитен резонанс
CO	Сърдечен дебит
COMPERA	Сравнителен, проспективен регистър на ново-започнатите терапии за БХ

ХОББ (COPD)	Хронична обструктивна белодробна болест
КспБХ (CrPH)	Комбинирана пост- и прекапиларна белодробна хипертония
КПРТ (CPET)	Кардио-пулмонален тест с натоварване
CPFE	Комбинация пулмонална фиброза и емфизем
КТ (CT)	Компютърна томография
СТБ (CTD)	Съединително-тъканна болест
СТЕРД	Хронична тромбоемболична белодробна болест
СТЕРН	Хронична тромбоемболична белодробна хипертония
КТПА (СТРА)	Компютър-томографска пулмонална ангиография
ДКТ (DECT)	Двуенергийна компютърна томография
DLCO	Дифузионен капацитет на белите дробове за въглероден моноксид
ДРАН	Белодробна артериална хипертония свързана с лекарства или токсини
dPAP	Диастолно белодробно артериално налягане
DPG	Градиент на диастолното налягане
ДСА (DSA)	Дигитална субтракционна ангиография
ЕКГ (ECG)	Електрокардиограма
ЕКМО (ECMO)	Екстракорпорална мембранна оксигенация
EHJ	European Heart Journal
EMA	Европейска лекарствена агенция
EOV	Работна осцилаторна вентилация
ERA	Ендотелин рецепторен антагонист
ERJ	European Respiratory Journal
ERN	Европейска референтна мрежа
ERN-LUNG	Европейска референтна мрежа за редки респираторни заболявания
ЕРД (ERD)	Европейско респираторно дружество
ЕКД (ESC)	European Society of Cardiology
EtD	Доказателство до решение
FPHR	Френски регистър на белодробната хипертония
FVC	Форсиран витален капацитет
GRADE	Градиране на препоръките, оценката, развитието и оценките
HAART	Високо активна антиретровирусна терапия
Hb	Хемоглобин
CH (HF)	Сърдечна недостатъчност
CHзИФ (HFrEF)	Сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция
HIV	Човешки имунодефицитен вирус
НРАН	Наследствена белодробна артериална хипертония
HPS	Хепатопулмонален синдром
HR	Рисков коефициент
HR-QoL	Свързано със здравето качество на живота
ИО (ICU)	Звено за интензивно лечение
IgG4	Имуноглобулин G4
ИББ (ILD)	Интерстициална белодробна болест
ИРАН	Идиопатична белодробна артериална хипертония

lpcPH	Изолирана пост-капилярна белодробна хипертония	BCC (PVR)	Белодробно-съдово съпротивление
IP рецептор	Простациклин I2 рецептор	PVRI	Индекс на белодробното съдово съпротивление
ISWT	Тест с ходене с постепенно увеличаване на натоварването	QI	Индикатор за качество
i.v.	интравенозно	Qp/Qs	Белодробен кръвоток/системен кръвоток
ЛП (LA)	Ляво предсърдие/левопредсърден, а, о, и	ДП	Дясно предсърдие/деснопредсърден, на, но, ни
LAS	Скор за белодробно разпределение	ДПН (RAP)	Деснопредсърдно налягане
LHD	Левостранна сърдечна болест	RCT	Рандомизирано контролирано проучване
LTx	Белодробна трансплантация	REVEAL	Регистър за оценка на ранното и дългосрочно лечение на БАХ
ЛК (LV)	Лява камера/левокамерен, а, о, и	ДСК (RHC)	Дясна сърдечна катетеризация
LVAD	Устройство за левокамерно асистиране	RR	Релативен риск
mPAP	Средно пулмонално артериално налягане	ДК (RV)	Дясна камера/деснокамерен, на, но, ни
MR	Магнитен резонанс	ДКИФ (RVEF)	Деснокамерна изтласкаща фракция
MRI	Магнитно-резонансно изобразяване	RV-FAC	Промяна на фракционната площ на дясната камера
NOAC	Нов орален антикоагулант	RVOT AT	Време на ускорение в изходния тракт на дясната камера
NT-proBNP	N-терминален мозъчен натриуретичен пептид	SaO ₂	Артериална кислородна сатурация
OR	Отношение на шансовете	s.c.	Подкожно
ПА/БА (PA)	Пулмонална/белодробна артерия	СКБ (СКБ)	Сърповидно-клетъчна болест
PAC	Пулмонален артериален комплайанс	sGC	Разтворима гуанилат циклаза
PaCO ₂	Парциално налягане на артериалния въглеродния диоксид	SGLT-2i	Инхибитор на натрий-глюкозен котранспортер-2
PADN	Белодробна артериална денервация	СЛЕ (SLE)	Системен лупус еритематозус
ПАХ/БАХ (PAH)	Пулмонална/белодробна артериална хипертония	SPANR	Шведски регистър за белодробна артериална хипертония
БАХ-СТБ (PAH-CTD)	Белодробна артериална хипертония, свързана със съединително-тъканна болест	sPAP	Систолно налягане в белодробната артерия
БАХ-SSc (PAH-SSc)	Белодробна артериална хипертония, свързана със системна склероза	SPECT	Еднофотонна емисионна компютърна томография
PAH-SYMPACT	Пулмонална артериална хипертония – симптоми и въздействие (Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact)	SSc	Системна склероза
PaO ₂	Парциално налягане на артериалния кислород	УО (SV)	Ударен обем
ПАН (PAP)	Пулмонално артериално налягане	SVI	Индекс на ударния обем
PAVM	Белодробна артериовенозна малформация	SvO ₂	Смесена венозна кислородна сатурация
PAWP	Вклинено налягане в белодробната артерия	TAPSE	Систолна екскурзия на равнината на трикуспидалния пръстен
PCH	Белодробна капилярна хемангиоматоза	TGF-β	Трансформиращ растежен фактор-β
PDE5i	Инхибитор на фосфодиестераза 5	TPR	Тотална пулмонална резистентност
БЕ (PE)	Белодробен емболизъм	TP (TR)	Трикуспидална регургитация
БЕА (PEA)	Белодробна ендартеректомия	TRPG	Градиент на налягане на трикуспидалната регургитация
ПЕТ (PET)	Позитрон-емисионна томография	CTP (TRV)	Скорост на трикуспидалната регургитация
P _{ET} CO ₂	Максимално налягане на издишания въглероден диоксид	TCX (TSH)	Тиреоид-стимулиращ хормон
БФТ (PFT)	Белодробен функционален тест	v/Q	Вентилация/перфузия
ПХ или БХ (PH)	Пулмонална (белодробна) хипертония	VE/VCO ₂	Вентилаторни еквиваленти на въглеродния диоксид
БХ-ЛСЗ (PH-LHD)	Белодробна (пулмонална) хипертония свързана с левостранно сърдечно заболяване	VKA	Витамин К антагонист
PICO	Население, интервенция, сравнение, изход	VO ₂	Кислородна консумация
ПоПХ (PoPH)	Порто-пулмонална хипертония	VO ₂ /HR	Кислороден пулс
PPHN	Персистираща белодробна хипертония на новороденото	BTE (VTE)	Венозен тромбоемболизъм
PROM	Съобщена от пациента мярка за изход	ФК по СЗО (ФК по СЗО)	Функционален клас по Световната здравна организация
БСБ (PVD)	Белодробна съдова болест	WSPH	Световен симпозиум по белодробна хипертония
PVOD	Белодробна вено-оклузивна болест	WU	Единици по Wood

1. Предисловие

Тези препоръки обобщават и оценяват наличните доказателства с цел подпомагане на здравните специалисти при предлагането на най-добрите стратегии за управление на конкретен пациент с дадено състояние. Препоръките и насоките им трябва да улеснят здравните специалисти при вземането на решения в ежедневната им практика. Препоръките обаче не са заместител на общуването на пациента с неговите практикуващи. Окончателните решения по отношение на конкретния пациент обаче трябва да бъдат взети от лекувания(те) здравен(и) специалист(и) на базата на това, което те считат за най-подходящо в конкретните обстоятелства. Тези решения се вземат след обсъждане с пациента и при нужда с лицето, което се грижи за него.

Препоръките са предназначени за използване от здравни специалисти. За да се гарантира, че всички лекари имат достъп до най-новите препоръки, Европейското дружество по кардиология (ЕКД) и Европейското респираторно дружество (ЕРД) предоставят препоръките си безплатно в техните списания. ЕКД и ЕРД предупреждават немедицинските читатели, че специализираният език може да бъде изтъкуван погрешно и отхвърлят всякаква отговорност в това отношение.

През последните години бяха публикувани много препоръки на ЕКД и ЕРД. Поради значението им за клиничната практика бяха разработени качествени критерии за разработване на препоръките, за да може всички решения да бъдат прозрачни за потребителя. Насоките и процедурите на ЕКД и ЕРД за формулиране и издаване на препоръки за клиничната практика могат да бъдат намерени на съответния уебсайт или списание на дружествата (<https://www.escardio.org/Guidelines> and <https://openres.ersjournals.com/content/8/1/00655-2021>). Препоръките на ЕКД и ЕРД представят официалната позиция на ЕКД и ЕРД по дадена тема и се актуализират редовно.

Панелът експерти за тези специфични препоръки се състои от равен брой членове на ЕКД и ЕРД, включително представители на съответни групи под-специалности, участващи в медицинските грижи за пациенти с такава патология.

Експертите от работната и ревизиращите групи представиха стандартни декларации за интереси за всички взаимоотношения, които биха могли да се възприемат като реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Техните декларации бяха прегледани съгласно правилата за деклариране на интереси на ЕКД и могат да бъдат намерени в уебсайта на ЕКД (<http://www.escardio.org/Guidelines>). Те бяха събрани в доклад и съвместно публикувани в допълнителен документ към препоръките. Този процес гарантира прозрачност и предотвратява потенциални пристрастия в процесите на разработване и ревизия. Всички промени в декларациите за интереси, възникнали по време на периода на писане, бяха съобщени на ЕКД и актуализирани. Работната група получи цялата си финансова подкрепа от ЕКД и ЕРД без никакво участие на здравната индустрия.

Комитетът по препоръки за клиничната практика (ПКП, CPG) на ЕКД и директорът по препоръките на ЕРД, докладващи на Научния съвет на ЕРД, контролират и координират подготовката на нови препоръки. Тези препоръки бяха подложени на задълбочен преглед от комитета на ЕКД-ПКП, работната група за насоки на ЕРД и външни експерти. Препоръките бяха разработени след внимателно използване на научните и медицински познания и доказателствата, налич-

ни по време на разработването им. След съответни ревизии препоръките бяха подписани от всички експерти в Работната група. Окончателният документ беше подписан от комитета ЕКД-ПКП и одобрен от изпълнителния комитет на ЕРД, преди да бъде публикуван едновременно в *European Heart Journal* (EHJ) и *European Respiratory Journal* (ERJ). Решението за публикуване на насоките и в двете списания беше взето, за да се осигури адекватно разпространение на насоките както в кардиологичната, така и в респираторната област.

Задачата за разработване на Препоръки на ЕКД/ЕРД включваше също така създаване на образователни инструменти и програми за прилагане на препоръките, включително съкратени джобни версии на препоръките, обобщаващи слайдове, резюме за непрофесионалисти и електронна версия за цифрови приложения (смартфони и т.н.). Тези версии са кратки и поради това, за по-подробна информация, потребителят трябва винаги да използва пълната текстова версия на Препоръките, която е свободно достъпна чрез уебсайтовете на ЕКД и ЕРД и налични на уебсайтовете на EHJ и ERJ. Националните кардиологични дружества на ЕКД се насърчават да одобряват, приемат, преведат и прилагат всички Препоръки на ЕКД. Националните белодробни дружества също се насърчават да споделят тези насоки със своите членове и да разработят резюме или редакционни статии на собствения си език, ако е подходящо. Необходими са програми за прилагане, тъй като е доказано, че изходът от заболяването може да бъде повлиян благоприятно от цялостното прилагане на клиничните насоки.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло под внимание Препоръките на ЕКД/ЕРД при клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ЕКД/ЕРД обаче не отменят по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на всеки пациент и след обсъждане с пациента или лицето, което се грижи за пациента, когато е подходящо и/или необходимо. Отговорност на здравния специалист е също така да проверява правилата и разпоредбите, приложими към лекарствата и устройствата към момента на предписване и, когато е подходящо, да спазва етичните правила на своята професия във всяка страна.

Употребата на лекарства извън указанията може да бъде включена в тези препоръки, ако има достатъчно количество доказателства, че може да се счита за подходяща от медицинска гледна точка за дадено състояние и ако пациентите биха могли да имат полза от препоръчаната терапия. Окончателните решения за конкретния пациент обаче трябва да се вземат от лекувания здравен специалист, като се обръща специално внимание на:

- Специфичното състояние на пациента. В това отношение се уточнява, че освен ако не е предвидено друго в националните разпоредби, off-label употребата на лекарствата трябва да бъде ограничена до ситуации, когато това е в интерес на пациента, що се отнася до качеството, безопасността и ефикасността на грижите и само след като пациентът е бил напълно информиран и е дал съгласие.
- Специфичните за държавата здравни разпоредби, указания от правителствените регулаторни агенции за лекарствата и етичните правила, на които се подчиняват здравните специалисти.

2. Въведение

Пулмоналната (белодробната) хипертония (ПХ, БХ) е патофизиологично разстройство, което може да включва множество клинични състояния и може да бъде свързано с различни сърдечно-съдови и респираторни заболявания. Сложността на управлението на БХ изисква многостранен, холистичен и мултидисциплинарен подход, с активно участие на пациентите с БХ съвместно с клиницистите. Рационализирането на грижите за пациенти с БХ в ежедневната клинична практика е предизвикателство, но съществено изискване за ефективно управление на БХ. През последните години беше постигнат значителен напредък в откриването и лечението на БХ, а в това четвърто издание на Препоръки на ЕКД/ЕРД за диагностика и лечение на белодробна хипертония бяха своевременно интегрирани нови доказателства. Отразявайки мултидисциплинарния принос в подхода към пациенти с БХ и интерпретирането на нови доказателства, Работната група включва кардиолози и пулмолози, торакален хирург, методисти и пациенти. Тези изчерпателни препоръки за клиничната практика обхващат целия спектър от БХ, с акцент върху диагностицирането и лечението на белодробната артериална хипертония (БАХ) и хронична тромбоемболична белодробна хипертония (СТЕРН).

2.1. Какво е новото

Едно от най-важните предложения от 6-ия световен симпозиум по белодробна хипертония (WSPH) беше да се преразгледа хемодинамичната дефиниция на БХ.¹ След внимателна оценка, новите дефиниции на БХ бяха одобрени и разширени в тези препоръки, като беше включена ревизирана прагова стойност на белодробното съдово съпротивление (БСС) и дефиниция на БХ при натоварване.

Класификацията на БХ е актуализирана, като са репозиционирани вазореактивни пациенти с идиопатична белодробна артериална хипертония (ИБАХ) и е ревизирана група 5 БХ, като е репозиционирана БХ при лимфангиолейомиоматоза в група 3.

Що се отнася до диагностиката на БХ е разработен нов алгоритъм, насочен към по-ранно откриване на БХ в общността. Освен това се препоръчва ускорено насочване при високорискови или комплексни пациенти. Предложени са и стратегии за скрининг.

Таблицата за стратификация на риска е разширена, за да включи допълнителни прогностични ехокардиографски и сърдечно-магнитно резонансни (сМРИ) показатели. Препоръките за първоначални лекарствени терапии са опростени, надграждайки този ревизиран, трислоен, поли-параметричен модел на риска, за да замени функционалната класификация.

При проследяването сега се предлага нов четириислоен инструмент за оценка на риск на базата на прецизирани граници за функционален клас на Световната здравна организация (ФК по СЗО), извървяното разстояние в 6-минутния тест с ходене (6MWD) и N-терминален мозъчен натриуретичен пропептид (NT-proBNP), категоризиращ пациентите като нисък, умерено-нисък, умерено-висок или висок риск.

Алгоритъмът за лечение на БАХ беше модифициран, подчертавайки важността на сърдечно-белодробните съпътстващи заболявания, оценката на риска както при диагностициране, така и при проследяване, както и важността на комбинираните терапии. Стратегиите за лечение по време на проследяването са базирани на четириисловия модел, с цел улесняване на вземането на по-специализирани решения.

Препоръките за подход при БХ, свързани с левостранно сърдечно заболяване (PH-LHD) и белодробно заболяване, са актуализирани, като е включена нова хемодинамична дефиниция на тежка БХ при пациенти с белодробно заболяване.

В група 4 БХ е въведен терминът хронична тромбоемболична белодробна болест (ХТББ) със или без БХ, като е взето предвид наличието на подобни симптоми, перфузионни дефекти и организирани фиброзни обструкции при пациенти със или без БХ в покой. Интервенционалното лечение чрез балонна белодробна ангиопластика (БПА) в комбинация с медикаментозна терапия е включено по-напред в лечебния алгоритъм на СТЕРН.

Представени са нови стандарти за центрове по БХ и за първи път в разработването на тези препоръки бяха включени активно представители на пациентите.

Въпроси с преки последствия за клиницистите по отношение на всяка класификационна подгрупа на БХ бяха избрани и са разгледани, а именно препоръки относно: стратегия за първоначалното лечение за група 1 БХ (популация, интервенция, контрол, изход [PICO] I); използване на перорални инхибитори на фосфодиестераза 5 (PDE5i) за лечение на група 2 БХ (PICO II); използване на перорални PDE5i за лечение на група 3 БХ (PICO III); и употреба на лекарства за БХ преди БПА за лечение на група 4 БХ (PICO IV). Тези въпроси се считат за важни, защото: повечето съвременни регистри на БХ описват променлива употреба на първоначална перорална монотерапия и комбинирана терапия; големи серии от случаи показват широко разпространено използване на PDE5i в група 2 БХ, въпреки препоръка клас III в Препоръки 2015 г. на ЕКД/ЕРД за диагностика и лечение на белодробна хипертония; големи серии от случаи показват широко разпространено използване на PDE5i при БХ група 3, въпреки клас III препоръките в Препоръки 2015 г. на ЕКД/ЕРД за диагностика и лечение на белодробна хипертония; а няма ясни насоки за терапия с лекарства за БХ при пациенти с неоперабилна СТЕРН преди БПА.

Избрани ревизирани препоръки (R) и нови препоръки (N)

Нови или ревизирани	Препоръки във версия 2015	Клас ^a	Препоръки във версия 2022	Клас ^a
Дясна сърдечна катетеризация и тест за вазореактивност – Препоръчителна таблица 1				
N			Препоръчва се ДСК да включва пълна оценка на хемодинамиката и да се извършва по стандартизирани протоколи	I
R	За извършване на вазореактивен тест като алтернатива трябва да се има предвид аденозин. Като алтернатива за извършване на тест за вазореактивност може да се вземе предвид инхалаторен илопрост	IIa	За извършване на тест за вазореактивност се препоръчват инхалаторен азотен оксид, инхалаторен илопрост или i.v. епопростенол	I

Продължава

Продължение

Нови или ревизирани	Препоръки във версия 2015	Клас ^a	Препоръки във версия 2022	Клас ^a
Диагностична стратегия – Таблица с препоръки 2				
N			Препоръчва се да се определи ехокардиографската вероятност за БХ въз основа на абнормната СТР и наличието на други ехокардиографски признаци, предполагащи БХ (вижте Таблица 10)	I
N			Препоръчва се поддържане на текущия праг за СТР (>2,8 m/s) за ехокардиографска вероятност за БХ, съгласно актуализираната хемодинамична дефиниция	I
N			Въз основа на вероятността за БХ в ехокардиографията в клиничния контекст трябва да се обмислят допълнителни изследвания (т.е. симптоми и рискови фактори или свързани състояния за БАХ/СТЕРН)	Ila
N			При симптомни пациенти с умерена ехокардиографска вероятност за БХ може да се обмисли СРЕТ за допълнително определяне на вероятността за БХ	Ilb
Скрининг и подобро откриване на белодробна артериална хипертония и хронична тромбоемболична белодробна хипертония – Препоръчителна таблица 3				
N			При пациенти със SSc се препоръчва ежегодна оценка на риска за наличие на БАХ	I
R	Ехокардиография в покой се препоръчва като скринингов тест при безсимптомни пациенти със SSc, последвана от ежегоден скрининг с ехокардиография, DLCO и биомаркери	I	При възрастни пациенти със SSc с продължителност на заболяването >3 години, FVC ≥40% и DLCO 60%, се препоръчва алгоритъмът DETECT за идентифициране на асимптоматични пациенти с БАХ	I
N			При пациенти със SSc, при които задухът остава необясним след неинвазивна оценка, се препоръчва ДСК за изключване на БАХ	I
N			При пациенти със SSc, на базата на оценка на задуха в комбинация с ехокардиограма или PFT и BNP/NT-proBNP, трябва да се обмисли оценка на риска от наличие на БАХ	Ila
N			Политиките за оценка на риска от БАХ трябва да се вземат предвид в болниците, които лекуват пациенти със SSc	Ila
R	ДСК се препоръчва при всички случаи на suspecten БАХ свързан със СТБ	I	При симптомни пациенти със SSc може да се обмисли ехокардиография с натоварване или СРЕТ, или CMR за подпомагане на решенията за извършване на ДСК	Ilb
N			При пациенти със СТБ с припокриващи се характеристики на SSc може да се обмисли ежегодна оценка на риска от БАХ	Ilb
R	При преживели БЕ с диспнея при физическо натоварване трябва да се има предвид ХТЕББ	Ila	При пациенти с персистираща или новопоявила се диспнея или ограничение на физическото натоварване след БЕ се препоръчва допълнителна диагностична оценка за оценка на СТЕРН/СТЕРД	I
N			При симптомни пациенти с несъответстващи перфузионни белодробни дефекти след над 3-месечна антикоагулация за остър БЕ се препоръчва насочване към център за БХ/СТЕРН като се вземат предвид резултатите от ехокардиографията, BNP/NT-proBNP и/или СРЕТ	I
N			Препоръчва се консултиране относно риска от БАХ и ежегоден скрининг за лица с положителен тест за мутации, причиняващи БАХ, и при роднини от първа линия на пациенти с НРАН	I
N			При пациенти рефирирани за чернодробна трансплантация, ехокардиографията се препоръчва като скринингов тест за БХ	I
N			При симптоматични пациенти със СТБ, портална хипертония или HIV трябва да се вземат предвид допълнителни изследвания (ехокардиография, BNP/NT-proBNP, PFT и/или СРЕТ) с цел скрининг за БАХ.	Ila

Продължава

Продължение

Нови или ревизирани	Препоръки във версия 2015	Клас ^a	Препоръки във версия 2022	Клас ^a
Оценка на тежестта на заболяването и риска от смърт при пациенти с белодробна артериална хипертония – Препоръчителна таблица 4				
N			За стратификация на риска по време на диагностициране се препоръчва използването на трислоен модел (нисък, среден и висок риск), като се вземат предвид всички налични данни, включително хемодинамика	I
N			За стратификация на риска по време на проследяването, се препоръчва използване на четирислоен модел (нисък, умерено-нисък, умерено-висок и висок риск), който се базира на ФК по СЗО, 6MWD и BNP/NT-proBNP, като се вземат предвид колкото е необходимо допълнителни променливи	I
R	Постигане/поддържане на умерено-рисков профил трябва да се разглежда като недостатъчен терапевтичен отговор при повечето пациенти с БАХ	IIa	При някои етиологии на БАХ и при пациенти с коморбидности трябва да се вземе предвид оптимизация на терапията на индивидуална основа, като се има предвид, че не винаги е постижим нискорисков профил	IIa
Общи мерки и специални обстоятелства – Препоръчителна таблица 5				
R	Трябва да се вземат предвид контролирани тренировки при физически детренирани пациенти с БАХ провеждащи медицинска терапия	IIa	Контролирани тренировки трябва да се вземат предвид при пациенти с БАХ провеждащи терапия	I
R	Препоръчва се имунизация на пациенти с БАХ срещу грип и пневмококова инфекция	I	При пациенти с БАХ се препоръчва имунизация срещу SARS-CoV-2, грип и <i>Streptococcus pneumoniae</i>	I
R	При пациенти с БАХ може да се вземе предвид коригиране на анемията и/или желязния статус	IIb	При наличие на желязодефицитна анемия при пациенти с БАХ се препоръчва корекция на желязния статус	I
N			При липса на анемия би могло да се вземе предвид заместване с желязо при пациенти с БАХ с желязен дефицит	IIb
R	Лечение с перорални антикоагуланти може да се обмисли при пациенти с ИБАХ, НРАН и БАХ дължащи се на употреба на анорексигени	IIb	Антикоагулацията най-общо не се препоръчва при пациенти с БАХ, но може да се обмисли на индивидуална база	IIb
R	Употребата на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин-2 рецепторни антагонисти, бета-блокери и ивабрадин не се препоръчва при пациенти с БАХ, освен ако не се налага поради коморбидности (напр. високо кръвно налягане, коронарна артериална болест или левостранна СН)	III	Употребата на АКЕИ, АРБ, АРНИ, SGLT-2is, бета-блокери или ивабрадин не се препоръчва при пациенти с БАХ, освен ако не се налага от съпътстващи заболявания (напр. високо артериално налягане, коронарна артериална болест, левостранна СН или аритмии)	III
R	Трябва да се вземе предвид приложение на O ₂ по време на полет при пациенти във СЗО-ФК III и IV и при тези с персистиращо артериално налягане на O ₂ <8 kPa (60 mmHg)	IIa	При пациенти използващи кислород или чието кислородно налягане в артериалната кръв е <8 kPa (60 mmHg) на морското равнище по време на полет се препоръчва приложение на O ₂	I
R	При планова хирургия, когато е възможно, трябва да се предпочита епидурална, а не обща анестезия	IIa	За интервенции, изискващи анестезия, трябва да се вземе предвид мултидисциплинарна консултация в център по БХ с цел оценка на риска и ползата	IIa
Жени с детероден потенциал – Препоръчителна таблица 6				
R	Препоръчва се пациентите с БАХ да избягват бременност	I	Препоръчва се жените с детероден потенциал с БАХ да бъдат консултирани по време на диагностицирането относно рисковете и несигурността, свързани със забременяването; това трябва да включва съвет против забременяване и насочване за психологическа подкрепа, когато е необходимо	I
N			Препоръчва се жените с БАХ с детероден потенциал да получат конкретни съвети за контрацепция, отнасящи се до индивидуалните нужди на жената, но като се има предвид, че последиците от неуспеха на контрацепцията са значителни при ПАХ/БАХ	I
N			Препоръчва се жените с БАХ, които смятат да забременеят или са забременели, да получат своевременна консултация в опитен център по БХ, за да се улесни генетичното консултиране и съвместното вземане на решение и когато е необходимо да се осигури психологическа подкрепа на пациентите и техните семейства	I

Продължава

Продължение

Нови или ревизирани	Препоръки във версия 2015	Клас ^a	Препоръки във версия 2022	Клас ^a
N			За жени с БАХ, при които бременността се прексва, се препоръчва това да се извърши в центрове по БХ, като на пациентката и нейното семейство се предоставя психологическа подкрепа	I
N			За жени с БАХ, които желаят да имат деца, когато е възможно, може да се обмисли осиновяване и сурогатно майчинство с генетично консултиране преди зачеване	IIb
N			Тъй като е докладван тератогенен потенциал в предклинични модели за ендотелинови рецепторни антагонисти и риоцигуат, тези лекарства не се препоръчват по време на бременност	III
Лечение на вазореактивни пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония – Препоръчителна таблица 7				
R	Препоръчва се продължаване на високи дози КА при пациенти с ИБАХ, НРАН и ДРАН в СЗО-ФК I или II с подчертано хемодинамично подобрене (почти нормализиране)	I	Препоръчва се продължаване на високи дози КА при пациенти с ИБАХ, НРАН или ДРАН в ФК по СЗО I или II с подчертано хемодинамично подобрене (mPAP <30 mmHg и BCC <4 WU)	I
N			При пациенти с положителен вазореактивен тест но недостатъчен дългосрочен отговор към КА, което изисква допълнителна терапия за БАХ, трябва да се вземе предвид продължаване на терапията с КА	IIa
Лечение на не-вазореактивни пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония, които нямат съпътстващи сърдечно-белодробни заболявания^b – Препоръчителна таблица 8				
N			При пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН, които са изложени на висок риск за смърт, трябва да се обмисли начална комбинирана терапия с PDE5i, ERA и i.v./s.c. простацikliнови аналози.	IIa
N			При пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН, които са изложени на умерено-нисък риск за смърт, на фона на терапия с ERA/PDE5i, трябва да се обмисли добавянето на селекспаг ^c	IIa
N			При пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН, които са изложени на умерено-висок или висок риск за смърт на фона на терапия с ERA/PDE5i, трябва да се обмисли добавяне на i.v./s.c. простацikliнови аналози и насочване към оценка за белодробна трансплантация (LTx)	IIa
			При пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН, които са изложени на умерено-нисък риск за смърт на фона на терапия с ERA/ PDE5i, може да се вземе предвид преминаване от PDE5i към риоцигуат	IIb
Първоначална перорална комбинирана лекарствена терапия за пациенти с идиопатична, наследствена или лекарствена белодробна артериална хипертония без сърдечно-белодробни придружаващи заболявания – Препоръчителна таблица 9				
R	Амбрисентан + тадалафил	I	Препоръчва се начална комбинирана терапия с амбрисентан и тадалафил	I
N			Препоръчва начална комбинирана терапия с мацитентан и тадалафил	I
R	Други ERA + PDE-5i	IIa	Трябва да се има предвид начална комбинирана терапия с други ERAs и PDE5is	IIa
N			Не се препоръчва начална комбинирана терапия с мацитентан, тадалафил и селекспаг	III
Последователна лекарствена комбинирана терапия за пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония – Препоръчителна таблица 10				
N			Препоръчва се ескалацията на лечението да се базира на оценка на риска и общи стратегии за лечение (вижте алгоритъма за лечение)	I
R	Мацицентан добавен към силденафил	I	Препоръчва се добавяне на мацитентан към PDE5i или перорални/инхалаторни простацikliнови аналози за намаляване на случаите на заболяемост/смъртност	I

Продължава

Продължение

Нови или ревизирани	Препоръки във версия 2015	Клас ^a	Препоръки във версия 2022	Клас ^a
N			Препоръчва се добавяне на перорален трепростинил към монотерапия с ERA или PDE5i/риоцигуат за намаляване на случаите на заболяемост/смъртност	I
R	Бозентан добавен към силденафил	IIb	Не се препоръчва добавяне на бозентан към силденафил за намаляване на случаите на заболяемост/смъртност	III
R	Риоцигуат добавен към бозентан	I	Добавяне на риоцигуат към бозентан трябва да се вземе предвид с цел подобряване на работния капацитет	IIa
Лечение на не-вазореактивни пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония, които се представят с кардиопулмонални коморбидности^b – Препоръчителна таблица 11				
N			При пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН и кардиопулмонални коморбидности, трябва да се вземе предвид първоначална монотерапия с PDE5i или ERA	IIa
N			При пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН с кардиопулмонални коморбидности с умерен или висок риск за смърт на фона на монотерапия с PDE5i или ERA, може да се обмисли допълнително лечение за БАХ на индивидуална основа	IIb
Ефикасност на интензивното лечение при белодробна артериална хипертония – Препоръчителна таблица 12				
N			Когато се лекуват пациенти с десностранна СН в ИО се препоръчва да се включат лекари с опит, да се лекуват причинните фактори и да се използват подходящи поддържащи мерки, включително инотропи и вазопресори, обем и лекарства за БАХ	I
N			Механичната циркулаторна подкрепа може да бъде опция за избрани пациенти като мост към трансплантация или към възстановяване и трябва да се има предвид междуболничен трансфер, ако на мястото не са налични такива ресурси	IIa
Белодробна трансплантация – Препоръчителна таблица 13				
R	Белодробна трансплантация се препоръчва скоро след недостатъчен клиничен отговор при максимална медикаментозна терапия	I	Препоръчва се потенциално подходящите кандидати да бъдат насочени за оценка за LTx, когато имат недостатъчен отговор на перорална комбинирана терапия, оценено чрез умерено-висок или висок риск, или при рисков REVEAL скор >7	I
N			Препоръчва се да бъдат включени в листата на чакащите LTx пациенти, които имат висок риск от смърт или с рисков REVEAL скор ≥10, въпреки провежданата оптимизирана медицинска терапия, включително s.c. или i.v. аналози на простагландин	I
Белодробна артериална хипертония, свързана с лекарства или токсини – Препоръчителна таблица 14				
N			Препоръчва се да се постави диагноза БАХ свързана с лекарства или токсини при пациенти, които са имали съответната експозиция и при които са изключени други причини за БАХ	I
N			При пациенти със съмнение за БАХ, свързана с лекарства или токсини, се препоръчва незабавно спиране на причинителя, когато това е възможно	I
N			Незабавна терапия за БАХ трябва да се обмисли при пациенти, които при диагностицирането имат БАХ с умерено-висок риск	IIa
N			Пациентите с ниско-рискова БАХ трябва да бъдат преоценени 3-4 месеца след спиране на предполагаемото лекарство или токсин, като може да се вземе предвид терапия за БАХ, когато хемодинамиката не се е нормализирала	IIb
Белодробна артериална хипертония, свързана със заболяване на съединителната тъкан – Препоръчителна таблица 15				
N			При пациенти с БАХ, свързана със СТБ, се препоръчва лечение на подлежащото заболяване, съгласно настоящите препоръки	I

Продължава

Продължение

Нови или ревизирани	Препоръки във версия 2015	Клас ^a	Препоръки във версия 2022	Клас ^a
Белодробна артериална хипертония, свързана с инфекция с човешкия имунодефицитен вирус – Препоръчителна таблица 16				
N			При пациенти с БАХ, свързана с HIV инфекция, се препоръчва антиретровирусно лечение в съответствие с настоящите препоръки	I
N			При пациенти с БАХ, свързана с HIV инфекция, трябва да се обмисли първоначална монотерапия, последвана от секвенциална комбинация, ако е необходимо, като се вземат предвид коморбидностите и лекарствените взаимодействия	IIa
Белодробна артериална хипертония, свързана с портална хипертония – Препоръчителна таблица 17				
R	Ехокардиографска оценка за признаци на БХ се препоръчва при симптомни пациенти с чернодробно заболяване или портална хипертония и при всички кандидати за чернодробна трансплантация	I	Ехокардиографията се препоръчва при пациенти с чернодробно заболяване или портална хипертония с признаци или симптоми подсказващи БХ и като инструмент за скрининг при пациенти, оценявани за чернодробна трансплантация или трансюгуларен порто-системен шънт	I
R	Препоръчва се алгоритъмът за лечение на пациенти с други форми на БАХ да се прилага при пациенти със свързана с портална хипертония БАХ, като се взема предвид тежестта на чернодробното заболяване	I	При пациенти с БАХ свързана с портална хипертония трябва да се вземе предвид първоначална монотерапия, последвана ако е необходимо от секвенциална комбинация, като се вземат предвид подлежащото чернодробно заболяване и показанията за чернодробна трансплантация	IIa
R	Чернодробна трансплантация може да се вземе предвид при избрани пациенти, отговарящи добре на терапията на БАХ	IIb	Трансплантацията на черен дроб трябва да се вземе предвид при избрани пациенти с БАХ, свързана с портална хипертония, ако БСС е нормално или почти нормално на фона на терапия за БАХ	IIa
N			Лекарствата, одобрени за БАХ, не се препоръчват при пациенти с портална хипертония и неклафицирана БХ (т.е. повишен mPAP, висок CO и нормално БСС)	III
Затваряне на шънт при пациенти със съотношение белодробен–системен кръвоток >1,5:1 на базата на изчислено белодробно съдово съпротивление – Препоръчителна таблица 18				
N			При пациенти с ASD, VSD или PDA и БСС <3 WU се препоръчва затваряне на шънта	I
N			При пациенти с ASD, VSD или PDA и БСС от 3 до 5 WU трябва да се вземе предвид затваряне на шънт	IIa
N			При пациенти с ASD и БСС >5 WU, което намалява до <5 WU при лечение за БАХ, може да се вземе предвид затваряне на шънта	IIb
N			При пациенти с VSD или PDA и БСС >5 WU може да се обмисли затваряне на шънта след внимателна оценка в специализирани центрове	IIb
N			При пациенти с ASD и БСС >5 WU въпреки лечението за БАХ, не се препоръчва затваряне на шънта	III
Белодробна артериална хипертония свързана с вродено сърдечно заболяване при възрастни – Препоръчителна таблица 19				
N			Препоръчва се оценка на риска при пациенти с персистираща БАХ след затваряне на дефекта	I
N			Трябва да се вземе предвид оценка на риска при пациенти със синдром на Eisenmenger	IIa
R	Бозентан се препоръчва при пациенти в СЗО-ФК III със синдром на Eisenmenger	I	Бозентан се препоръчва при симптомни пациенти със Синдром на Eisenmenger за подобряване на физическия капацитет	I
R	Използването на допълнително лечение с желязо може да се вземе предвид при пациенти с ниски плазмени нива на феритин	IIb	Трябва да се обмисли допълнително лечение с желязо при пациенти с железен дефицит	IIa
R	Комбинирана лекарствена терапия може да се вземе предвид при пациенти със синдром на Eisenmenger	IIb	При пациенти с БАХ след коригирана ВСБ при възрастни, първоначална перорална комбинирана терапия с лекарства, одобрени за БАХ, трябва да се има предвид при нисък и умерен риск, докато при висок риск трябва да се вземе предвид първоначална комбинирана терапия, включваща i.v./s.c. проста-циклинови аналози	IIa

Продължава

Продължение

Нови или ревизирани	Препоръки във версия 2015	Клас ^a	Препоръки във версия 2022	Клас ^a
R	При пациенти със синдром на Eisenmenger може да се има предвид комбинирана лекарствена терапия	IIb	При пациенти с ВСБ при възрастни, включително синдром на Eisenmenger, трябва да се вземе предвид последователна комбинирана терапия, ако не се постигат целите на лечението	IIa
N			При жени със синдром на Eisenmenger не се препоръчва бременност	III
R	Ако са налице симптоми на хипервискозитет, трябва да се вземе предвид флеботомия с изоволуметрично заместване, обикновено когато хематокритът е >65%	IIa	При пациенти със синдром на Eisenmenger не се препоръчва рутинна флеботомия за понижаване на високите хематокрит	III

Белодробна артериална хипертония с признаци на венозно/капилярно засягане – Препоръчителна таблица 20

R	За диагностициране на PVOD/PCH се препоръчва комбинация от клинични находки, физикален преглед, бронхоскопия и рентгенови данни	I	За диагностициране на БАХ с признаци на венозно и/или капилярно засягане (PVOD/PCH) се препоръчва комбинация от клинични данни, радиологични находки, АГА, PFT и генетично изследване	I
N			При пациенти с PVOD/PCH може да се обмисли употреба на лекарства, одобрени за БАХ, при внимателно мониториране на клиничните симптоми и газообмена	IIb
N			Не се препоръчва белодробна биопсия за потвърждаване на диагнозата PVOD/PCH	III

Педиатрична белодробна хипертония – Препоръчителна таблица 21

N			Препоръчва се да се осъществи диагностично уточняване, включващо ДСК и тест за остра вазореактивност, и децата с БХ да се лекуват в центрове със специфичен опит в педиатричната БХ	I
R	Диагностичен алгоритъм за БХ се препоръчва за диагностика и определяване на специфичната етиологична група при педиатрични пациенти с БХ.	I	При деца с БХ се препоръчва цялостно изследване за потвърждаване на диагнозата и специфичната етиология (подобно на това при възрастни, но адаптирано към възрастта)	I
N			За потвърждаване на диагнозата БХ се препоръчва ДСК, за предпочитане преди започване на терапия за БАХ	I
N			При деца с ИБАХ/НРАН се препоръчва тест за остра вазореактивност, за да се открият тези, които могат да имат полза от терапията с калциеви антагонисти	I
N			Препоръчва се по подобен начин да се дефинира положителен отговор при тестване за остра вазореактивност при деца и възрастни като намаляване на mPAP ≥ 10 mmHg до достигане на абсолютна стойност на mPAP ≤ 40 mmHg, с повишен или непроменен CO	I
R	Препоръчва се специфичен за БАХ терапевтичен алгоритъм при педиатрични пациенти с БХ	I	При деца с БАХ се препоръчва терапевтична стратегия, базирана на рисковата стратификация и отговора към лечението, екстраполирана от тази при възрастни, но адаптирана към възрастта	I
R	Трябва да се вземат предвид специфични педиатрични детерминанти на риска	IIa	Препоръчва се мониториране на отговора към лечението при деца с БАХ чрез серийна оценка на съвкупност от данни, получени от клиничната оценка, ехокардиографската оценка, биохимичните маркери и тестовите с натоварване	I
N			Постигането и поддържането на нискорисков профил трябва да се разглежда като адекватен отговор на лечението при деца с БАХ	IIa
N			Препоръчва се скрининг на кърмачета с бронхопулмонална дисплазия за БХ	I
N			При кърмачета с (или в риск от) бронхопулмонална дисплазия и БХ се препоръчва лечение на белодробното заболяване - включително хипоксия, аспирация и структурно заболяване на дихателните пътища - и оптимизиране на дихателната подкрепа преди започване на терапия за БАХ	I

Продължава

Продължение

Нови или ревизирани	Препоръки във версия 2015	Клас ^a	Препоръки във версия 2022	Клас ^a
N			При новородени и кърмачета трябва да се обмисли диагностичен и терапевтичен подход към БХ, различаващ се от този при по-големи деца и възрастни, като се има предвид честата връзка със съдови и паренхимни белодробни заболявания на развитието	IIa
Белодробна хипертония, свързана с левостранно сърдечно заболяване – Препоръчителна таблица 22				
N			ДСК се препоръчва при съмнение за БХ при пациенти с LHD, ако подпомага вземането на терапевтични решения	I
N			ДСК се препоръчва при пациенти с високостепенна трикуспидална регургитация със или без LHD преди хирургична или интервенционална корекция на клапата	I
R	Пациенти с PH-LHD и тежък прекапилярен компонент, демонстриран от висок DPG и/или висок БСС IIa трябва да бъдат насочени към експертен център по АХ за цялостна диагностична обработка и индивидуализирано решение за лечение	IIa	При пациенти с LHD и съмнение за БХ с характеристики на тежка прекапилярна компонента и/или маркери за ДК дисфункция се препоръчва насочване към център по БХ за цялостно диагностично уточняване	I
N			При пациенти с LHD и СрсPH с тежка прекапилярна компонента (напр. БСС >5 WU) се препоръчва индивидуализиран подход към лечението	I
N			Когато пациенти с БХ и множество рискови фактори за LHD, които имат нормално PAWP в покой, но абнормен отговор към физическо натоварване или обременяване с течности, се лекуват с лекарства за БАХ, се препоръчва внимателно мониториране	I
N			При пациенти с БХ при ДСК, гранично PAWP (13–15 mmHg) и характеристики на HFpEF може да се вземе предвид допълнително изследване с физическо натоварване или обемно обременяване за демаскиране на посткапилярна БХ	IIb
Белодробна хипертония, свързана с белодробно заболяване и/или хипоксия – Препоръчителна таблица 23				
R	Ехокардиографията се препоръчва за неинвазивна диагностична оценка на suspectна БХ при пациенти с белодробно заболяване	I	Ако при пациент с белодробно заболяване се подозира БХ, се препоръчва провеждане на ехокардиография ^d и интерпретиране на резултатите заедно с AGA, PFT, включително DLCO, и КТ изобразяване	I
R	При пациенти с БХ, свързана с белодробни заболявания, се препоръчва оптимално лечение на подлежащото белодробно заболяване, включително дългосрочна терапия с O ₂ при пациентите с хронична хипоксемия	I	При пациенти с белодробно заболяване и съмнение за БХ се препоръчва оптимизиране на лечението на подлежащото белодробно заболяване, и, когато когато има показания, на хипоксемията, дихателните нарушения по време на сън и/или алвеоларната хиповентилация	I
R	Препоръчва се насочване към експертен център при пациенти с ехокардиографски признаци на тежка БХ и/или тежка деснокамерна дисфункция	I	При пациенти с белодробно заболяване и съмнение за тежка БХ или когато има несигурност по отношение на лечението на БХ, се препоръчва насочване към център по БХ ^e	I
N			При пациенти с белодробни заболявания и тежка БХ се препоръчва индивидуализиран подход в лечението	I
N			При подходящи пациенти с белодробно заболяване и БХ се препоръчва насочване за оценка за LTx	I
R	ДСК не се препоръчва за suspectна БХ при пациенти с белодробно заболяване, освен когато се очакват терапевтични последствия (напр. LTx, алтернативни диагнози като БАХ или СТЕРН и потенциално включване в клинично изпитване)	III	При пациенти с белодробно заболяване и suspectна БХ се препоръчва ДСК, ако се очаква резултатите да подпомогнат терапевтичните решения	I
N			Инхалаторният трепростинил може да се вземе предвид при пациенти с БХ, свързана с ИББ	IIb
N			Употребата на амбрисентан не се препоръчва при пациенти с БХ, свързана с IPF	III
N			Употребата на риоцигуат не се препоръчва при пациенти с БХ, свързана с IIP	III

Продължава

Продължение

Нови или ревидирани	Препоръки във версия 2015	Клас ^a	Препоръки във версия 2022	Клас ^a
Хронична тромбоемболична белодробна хипертония и хронична тромбоемболична белодробна болест без белодробна хипертония – Препоръчителна таблица 24				
R	При всички пациенти с СТЕРН се препоръчва доживотна антикоагулация	I	При всички пациенти с СТЕРН се препоръчват доживотни терапевтични дози антикоагуланти.	I
N			При пациенти с СТЕРН и антифосфолипиден синдром се препоръчва антикоагулация с VKA	I
N			При пациенти с СТЕРН се препоръчва изследване за антифосфолипиден синдром	I
R	Препоръчва се всички пациенти с СТЕРН да получат оценка на операбилността и решения относно други стратегии за лечение, направени от мултидисциплинарен екип от експерти	I	Препоръчва се всички пациенти с СТЕРН да бъдат разгледани от екип за СТЕРН за оценка за мултимодалното лечение	I
R	Хирургична РЕА при дълбок хипотермичен арест на кръвообращението се препоръчва при пациенти с СТЕРН	I	РЕА се препоръчва като лечение на избор при пациенти с СТЕРН и фиброзни обструкции в белодробните артерии, достъпни за операция	I
R	Интервенционна БПА би могла да се обсъжда при пациенти, които са технически неоперабилни или имат неблагоприятно съотношение риск:полза за РЕА	IIb	БПА се препоръчва при пациенти, които са технически неоперабилни или имат остатъчна БХ след РЕА и дистални обструкции, подходящи за БПА	I
R	Риоцигуат се препоръчва при симптомни пациенти, които са класифицирани като имащи персистираща/рецидивираща СТЕРН след хирургично лечение или неоперабилна СТЕРН от СТЕРН екип, включващ поне един опитен РЕА хирург	I	Риоцигуат се препоръчва при симптоматични пациенти с неоперабилна СТЕРН или персистираща/рецидивираща БХ след РЕА	I
N			Препоръчва се дългосрочно проследяване след РЕА и БПА, както и при пациенти с СТЕРН, установен на медикаментозна терапия	I
N			Мултимодален подход трябва да се вземе предвид при пациенти с персистираща БХ след РЕА и при пациенти с неоперабилна СТЕРН	IIa
N			При пациенти с СТЕРД без БХ, дългосрочна антикоагулантна терапия би трябвало да се вземе предвид на индивидуална основа ^f	IIa
N			РЕА или БПА трябва да се имат предвид при избрани симптомни пациенти с СТЕРД без БХ	IIa
N			Трепротинил s.c. може да се има предвид при пациенти в III–IV ФК по СЗО, които имат неоперабилна СТЕРН или персистираща/рецидивираща БХ след РЕА	IIb
R	Off-label употреба на лекарства, одобрени за БАХ, може да се има предвид при симптомни пациенти, които са класифицирани като имащ неоперабилна СТЕРН от екип по СТЕРН, включващ поне един опитен РЕА хирург	IIb	Off-label употреба на лекарства, одобрени за БАХ, може да се има предвид при симптоматични пациенти, които имат неоперабилна СТЕРН	IIb
N			При пациенти с неоперабилна СТЕРН може да се вземе предвид комбинация от sGC стимулатор/PDE5i, ERA или парентерални аналози на простациклинови аналози	IIb
N			БПА може да се вземе предвид при технически операбилни пациенти с висок дял дистална болест и неблагоприятно съотношение риск : полза за РЕА	IIb
Центрове за белодробна хипертония – Препоръчителна таблица 25				
N			Препоръчва се центровете за БХ да водят регистър на пациентите	I
N			Препоръчително е центровете за БХ да си сътрудничат с пациентските асоциации	I
N			Трябва да се вземе предвид акредитация на центрове за БХ (напр. https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en)	IIa

Продължава

Продължение

Нови или ревизирани	Препоръки във версия 2015	Клас ^a	Препоръки във версия 2022	Клас ^a
R	Всеки референтен център трябва да проследява минимум 50 пациенти с БАХ или СТЕРН и към него да се насочват поне двама нови пациенти с документирана БАХ или СТЕРН на месец.	IIa	В центровете по БХ трябва да проследяват достатъчен брой пациенти, за да поддържат опитност (поне 50 пациенти с БАХ или СТЕРН и поне двама нови пациенти на месец с документирана БАХ или СТЕРН) и да се вземе предвид създаване на сътрудничество с центрове с голям обем	IIa

6MWD, извървяно разстояние в 6-минутния тест с ходене; АГА, Артериален кръвно-газов анализ; АКЕИ, Инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; АРБ, ангиотензин рецепторен блокатор; АРНИ, Ангиотензин рецепторен неприлизинов инхибитор; ASD, Междупредсърден дефект; BNP, мозъчен натриуретичен пептид; БПА, балонна пулмонална ангиопластика; КА, калциев антагонист; ВСБ, вродена сърдечна болест; CI, сърдечен индекс; CMR, сърдечен магнитен резонанс; СО, сърдечен дебит; СрСРН, комбинирана пост- и прекапиларна белодробна хипертония; CPET, кардиопулмонален тест с натоварване; КТ, компютърна томография; СТБ, съединително-тъканна болест; СТР, скорост на трикуспидалната регургитация; СТЕРД, хронична тромбоемболична белодробна болест; СТЕРН, хронична тромбоемболична белодробна хипертония; DLCO, белодробен дифузионен капацитет за въглероден монооксид; DPAH, белодробна артериална хипертония, асоциирана с медикаменти; DPG, диастолен градиент на налягане; ERA, ендотелин рецепторен антагонист; FVC, форсиран витален капацитет; СН, сърдечна недостатъчност; HFpEF, сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HIV, човешки имунодефицитен вирус; HPAH, наследствена белодробна артериална хипертония; ИО, звено за интензивно лечение; IIP, идиопатична интерстициална пневмония; ИББ, интерстициална белодробна болест; ИБАХ, идиопатична белодробна артериална хипертония; IPF, идиопатична пулмонална фиброза; i.v., интравенозно; LHD, левостранна сърдечна болест; LTx, белодробна трансплантация; mPAP, средно белодробно артериално налягане; NT-proBNP, N-терминален мозъчен натриуретичен пропептид; БАХ, белодробна артериална хипертония; PAP, белодробно артериално налягане; PAWP, белодробно вклинено артериално налягане; РСН, белодробна капилярна хемангиоматоза; PDA, персистиращ ductus arteriosus; PDE5i, фосфодиестераза 5 инхибитор; PE, белодробен емболизъм; PEA, белодробна ендартеректомия; PFTs, тестове за белодробна функция; БХ, белодробна (пулмонална) хипертония; PH-LHD, пулмонална хипертония свързана с левостранна сърдечна болест; PVOD, белодробна вено-оклузивна болест; БСС, белодробно съдово съпротивление; ДПН, деснопредсърдно налягане; ДСК, дясна сърдечна катетеризация; ДК, дясна камера; SARS-CoV-2, тежък остър респираторен синдром коронавирус-2; s.c., подкожно; sGC, разтворима гуанилат-циклаза; SGLT-2i, натрий-глюкоза котранспортер-2 инхибитор; SSc, системна склероза; SVI, индекс на ударния обем; TRV, скорост на трикуспидалната регургитация; VKA, витамин К антагонист; VSD, междукламерен дефект; VTE, венозен тромбоемболизъм; СЗО-ФК, функционален клас по Световната здравна организация; WU, единици по Wood.

^a Клас на препоръките.

^b Сърдечно-белодробни съпътстващи заболявания се срещат предимно при пациенти в напреднала възраст и включват рискови фактори за HFpEF, като затлъстяване, диабет, коронарна болест на сърцето, анамнеза за хипертония и/или нисък DLCO.

^c Начална тройна комбинирана терапия, включваща i.v./s.c. аналози на простаглицлин може също да се вземе предвид при пациенти с умерен риск, но с тежки нарушения в хемодинамиката (напр. ДПН ≥ 20 mmHg, CI < 2.0 L/min/m², SVI < 31 mL/m², и/или БСС ≥ 12 WU).

^d В идеалния случай оценки трябва да се правят, когато пациентът е клинично стабилен, тъй като екзацербациите могат значително да повишат PAP.

^e Тази препоръка не се отнася за пациенти с краен стадий на белодробно заболяване, които не считат за кандидати за LTx.

^f Дългосрочна антикоагулантна терапия се препоръчва, когато рискът от рецидив на БЕ е умерен или висок, или когато няма анамнеза за БТЕ.

Нови препоръки, разработени по GRADE (рамка доказателства до решения)

GRADE				
Препоръки	Качество на доказателствата	Сила на препоръките	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с ИБАХ/HPAH/DPAH, които са с нисък или умерен риск от смърт, се препоръчва първоначална комбинирана терапия с PDE5i и ERA	Ниско	Условна	I	B
PDE5i може да се има предвид при пациенти с тежка БХ, свързана с ИББ (индивидуално вземане на решения в центрове за БХ)	Ниско	Условна	III	C
Не се препоръчва употребата на PDE5i при пациенти с HFpEF и изолирана посткапиларна БХ	Много ниско	Условна	IIb	C
Не се препоръчва употребата на PDE5i при пациенти с ИББ и нетежка БХ	Много ниско	Условна	III	C
При пациенти с СТЕРН, които са кандидати за БПА, трябва да се вземе предвид медицинска терапия преди интервенцията	Много ниско	Условна	IIa	B

БПА, балонна пулмонална ангиопластика; СТЕРН, хронична тромбоемболична белодробна хипертония; DPAH, белодробна артериална хипертония причинена от лекарства; ERA, ендотелин-рецепторен антагонист; HPAH, наследствена белодробна артериална хипертония; HFpEF, сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; ИББ, интерстициална белодробна болест; ИБАХ, идиопатична белодробна артериална хипертония; PDE5i, инхибитор на фосфодиестераза 5; БХ, белодробна хипертония.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

2.2. Методи

В тези препоръки, в зависимост от вида на разглеждания въпрос, бяха използвани три основни методологични подхода:

- Четири въпроса, които бяха счетени за изключително важни, бяха формулирани в PICO формат и оценени с пълни систематични прегледи и приложение на подхо-

да Градуиране за оценка на препоръките (GRADE) класифициране на препоръките² в рамката Доказателства до вземане на решение (EtD)³ (вижте Допълнителни Данни, Раздел 2.1 за пълно описание на методологията и помощния материал). Получените препоръки бяха оценени като силни или условни въз основа на четири потенциални нива на доказателства (високо, умерено, ниско или много ниско; Таблицы 1 и 2). Всички членове на

Таблица 1: Сила на препоръките по GRADE

Сила на препоръката	Обосновка
Силна препоръка за	Панелът е сигурен, че желаните ефекти са повече от нежеланите
Условна препоръка за	Панелът е по-малко уверен, че желаните ефекти надхвърлят нежеланите
Условна препоръка против	Панелът е по-малко уверен, че нежеланите ефекти надхвърлят желаните
Силна препоръка против	Панелът е сигурен, че нежеланите ефекти надвишават желаните ефекти
Няма препоръка	Доверието в резултатите може да е много ниско, за да се направи препоръка, желаните и нежеланите ефекти да са напълно балансирани, или да няма налични данни.

Адаптирано по ERS Handbook for Clinical Practice Guidelines.⁴

работната група одобриха препоръките. В допълнение, тези препоръки бяха също представени и гласувани по обичайния подход на ЕКД.

- ii. Осем въпроса, които се считат за ключови (ключови описателни въпроси), бяха оценени чрез системни търсения на литература и прилагане на рамката EtD.⁶ Градирането на доказателствата беше извършено по обичайния подход на ЕКД.³.

Таблица 2: Нива на качество на доказателствата и описанието им⁵

Качество	Дефиниция
Високо	Ние сме силно уверени, че реалният ефект е близък до оценката на ефекта
Умерено	Умерено уверени сме в оценката на ефекта: истинският ефект вероятно ще бъде близък до оценката на ефекта, но съществува възможност да бъде съществено различен.
Ниско	Нашата увереност в оценката на ефекта е ограничена: истинският ефект може да бъде значително различен от оценката на ефекта
Много ниско	Имаме много малка увереност в оценката на ефекта: полученият ефект вероятно ще бъде значително по-различен от оценката на ефекта

- iii. Останалите представляващи интерес теми, бяха оценени с помощта на процеса, който обикновено се следва в Препоръки на ЕДК. Бяха предприети структурирани търсения на литература и бяха създадени таблици за оценяване, както е посочено, а таблиците за градиране отразени в Таблицы 3 и 4, за да се опише нивото на доверие в предоставените препоръка и качеството на доказателствата, подкрепящи препоръката. Работната група обсъди всяка проектирана препоръка по време на конферентните видео-разговори, посветени на конкретни раздели, последвани от консенсусни модифика-

Таблица 3: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
<i>Клас IIa</i>	Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност	Трябва да се вземе предвид
<i>Клас IIb</i>	Ползата/ефикасността е по-слабо установена с данни/мнения	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е благоприятно(а)/полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 4: Ниво на доказателственост

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

ции и онлайн гласуване за всяка препоръка. В насоките бяха включени само препоръки, подкрепени от най-малко 75% от членовете на работната група. В таблиците с препоръките използват цветен код с цел по-лесно възприемане.

3. Дефиниции и класификации

3.1. Дефиниции

Дефинициите за БХ се основават на хемодинамична оценка с дясна сърдечна катетеризация (ДСК). Въпреки че хемодинамиката представлява централен елемент от характеризирането на БХ, окончателната диагноза и класификацията трябва да отразява целия клиничен контекст и да вземат предвид резултатите от всички изследвания.

Белодробната хипертония се определя чрез средно белодробно артериално налягане (mPAP) >20 mmHg в покой (Таблица 5). Това е подкрепено от проучвания, оценяващи горната граница на нормалното белодробно артериално налягане (PAP) при здрави лица,⁷⁻⁹ както и от проучвания, изследващи прогностичната значимост на повишеното PAP (ключов описателен въпрос 1, Допълнителни данни, Раздел 3.1).¹⁰⁻¹² От съществено значение е да се включат БСС и вклоненото белодробно артериално заклиняващо налягане (PAWP) в определението за прекапиларна БХ, за да се разграничи повишеното PAP поради белодробно съдово заболяване от това, което се дължи на левостранно сърдечно заболяване (LHD), повишен белодробен кръвоток или повишено интраторакално налягане (Таблица 5). Въз основа на наличните данни, горната граница на нормалното БСС и най-ниският прогностично значим праг на БСС е ~ 2 единици по Wood (WU).^{7,8,13,14} Белодробното съдово съпротивление зависи от телесната повърхност и възрастта, като по-възрастните здрави лица имат по-високи стойности. Наличните данни за най-добрия праг за PAWP, разграничаващ пре- и посткапиларна БХ, са противоречиви. Въпреки че горната граница на нормалното PAWP се счита за 12 mmHg,¹⁵ предишните препоръки на ЕКД/ЕРД за диагностика и лечение на БХ, както и скорошната консенсусна препоръка на Асоциацията за сърдечна недостатъчност на ЕКД¹⁶ предлагат по-висок праг на инвазивната диагноза за сърдечна недостатъчност (HF) със запазена фракция на изтласкване (HFrEF) (PAWP ≥ 15 mmHg). Освен това, почти всички терапевтични проучвания при БАХ са използвали прага на PAWP ≤ 15 mmHg. По тази причина, за прекапиларна БХ, се препоръчва запазване прага на PAWP ≤ 15 mmHg, като същевременно се признава, че всеки праг на PAWP е произволен и че фенотипът на пациента, рисковите фактори и ехокардиографските находки, включително обема на лявото предсърдие (ЛП) трябва да се има предвид при разграничаване на пре- от посткапиларна БХ.

Пациентите с БАХ се характеризират хемодинамично с прекапиларна БХ при липса на други причини за прекапиларна БХ, като СТЕРН и БХ свързани с белодробни заболявания. Всички групи БХ могат да включват както пре-, така и посткапиларни компоненти, допринасящи за повишаване на PAP. По-специално, по-възрастните пациенти могат да са налице няколко състояния, които ги предразполагат към БХ. Първичната класификация трябва да се основава на предполагаемата преобладаваща причина за повишаване на белодробното налягане.

Посткапиларната БХ се дефинира хемодинамично като mPAP >20 mmHg и PAWP >15 mmHg. Белодробното съдово съпротивление се използва за разграничаване между пациенти с пост-капиларна БХ, които имат значителна прекапиларна компонента (БСС >2 WU – комбинирана пост- и прекапиларна БХ [СрсPH]) и тези, които нямат (БСС ≤ 2 WU – изолирана посткапиларна БХ [IрсPH]).

Има пациенти с повишен mPAP (>20 mmHg), но ниско БСС (≤ 2 WU) и ниско PAWP (≤ 15 mmHg). Тези пациенти се характеризират често с повишен белодробен кръвоток и въпреки че имат БХ, те не отговарят на критериите за пре- или пост-капиларна БХ. Това хемодинамично състояние може да се опише с термина „некласифицирана БХ“. Пациентите с некласифицирана БХ може да имат вродено сърдечно заболяване (ВСЗ), чернодробно заболяване, заболяване на дихателните пътища, белодробно заболяване или хипертиреозидизъм, което да обяснява повишеното им mPAP. По принцип се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти. В случай на повишен белодробен кръвоток, трябва да се търси неговата етиология.

Тъй като групите БХ според клиничната класификация представляват различни клинични състояния, може да има допълнителни клинично значими хемодинамични прагове (напр. за БСС) за отделните групи БХ, освен общовалидните прагове на хемодинамичната дефиниция на БХ, които се обсъждат в съответния раздел.

БХ при физическо усилие, дефинирана чрез наклон на mPAP/сърдечен дебит (CO) >3 mmHg/L/min между покой и натоварване,¹⁷ бе въведена отново. Наклонът на mPAP/CO е силно зависим от възрастта и границите на нормата в лежащо положение са в диапазона 1,6–3,3 mmHg/L/min.¹⁷ Наклонът на mPAP/CO >3 mmHg/L/min не е физиологичен при лица на възраст <60 години и рядко може да е наличен при здрави лица на възраст >60 години.¹⁷ Патологично повишаване на белодробното налягане по време на физическо усилие е свързано с влошена прогноза при пациенти с диспнея при натоварване¹⁸ и при някои сърдечно-съдови състояния.¹⁹⁻²² Въпреки че увеличеният наклон на mPAP/CO показва абнормален хемодинамичен отговор към физическо натоварване, той не позволява разграничаване между пре- и следкапиларни

Таблица 5: Хемодинамични дефиниции на белодробната хипертония

Дефиниция	Хемодинамични характеристики
БХ	mPAP >20 mmHg
Прекапиларна БХ	mPAP >20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg БСС >2 WU
IрсPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg БСС ≤ 2 WU
СрсPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg 2022 БСС >2 WU
БХ при натоварване	Наклон на mPAP/CO между покой и натоварване >3 mmHg/L/min

CO, сърдечен дебит; СрсPH, комбинирана пост- и прекапиларна белодробна хипертония; IрсPH, изолирана посткапиларна белодробна хипертония; mPAP, средно белодробно артериално налягане; PAWP, вклинено налягане в белодробната артерия; БХ, белодробна хипертония; БСС, белодробно съдово съпротивление WU, единици по Wood. Някои пациенти се представят с повишено mPAP (>20 mmHg), но ниско БСС (≤ 2 WU) и ниско PAWP (≤ 15 mmHg); това хемодинамично състояние може да бъде описано с термина „некласифицирана БХ“ (за допълнителни детайли вижте текста).

причини. Наклонът на PAWP/CO с праг >2 mmHg/L/min може най-добре да разграничи пре- и посткапилярните причини за БХ при физическо натоварване РН.^{23,24}

3.2. Класификация

Основната структура на класификацията в Препоръки на ЕКД/ЕРД 2015 а диагностика и лечение на ПХ(БХ)^{25,26} и Доклади на 6-ти WSPH¹ е запазена (Таблица 6). Основната цел на клиничната класификация на БХ продължава да катего-

Таблица 6: Клинична класификация на белодробната хипертония

ГРУПА 1. Белодробна артериална хипертония (БАХ)

- 1.1. Идиопатични
 - 1.1.1. Нонреспондери при вазореактивен тест
 - 1.1.2. Остри респондери при вазореактивен тест
- 1.2. Наследствена^a
- 1.3. Свързана с лекарства и токсини^a
- 1.4. Свързана със:
 - 1.4.1. Заболяване на съединителната тъкан
 - 1.4.2. HIV инфекция
 - 1.4.3. Портална хипертония
 - 1.4.4. Вродено сърдечно заболяване
 - 1.4.5. Шистозомиаза
- 1.5. БАХ с характеристики на венозно/капиллярно засягане (PVOD/PCH).
- 1.6. Персистираща БХ на новороденото

ГРУПА 2. БХ свързана с левострочно сърдечно заболяване

- 2.1. Сърдечна недостатъчност:
 - 2.1.1. със запазена фракция на изтласкване
 - 2.1.2. с намалена или леко намалена фракция на изтласкване^b
- 2.2. Клапна сърдечна болест
- 2.3. Вродени/придобити сърдечно-съдови заболявания водещи до посткапилярна БХ

ГРУПА 3. БХ свързана с белодробни заболявания и/или хипоксия

- 3.1. Обструктивно белодробно заболяване или емфизем
- 3.2. Рестриктивно белодробно заболяване
- 3.3. Белодробно заболяване от смесен рестриктивен/обструктивен тип
- 3.4. Хиповентилационни синдроми
- 3.5. Хипоксия без белодробно заболяване (напр. голяма надморска височина)
- 3.6. Белодробно разстройство на развитието

ГРУПА 4. БХ, свързана с обструкция на белодробната артерия

- 4.1. Хронична тромбоемболична БХ
- 4.2. Други видове обструкции на белодробната артерия^c

ГРУПА 5. БХ с неясни и/или мултифакторни механизми

- 5.1. Хематологични болести^d
- 5.2. Системни болести^e
- 5.3. Метаболитни болести^f
- 5.4. Хронична бъбречна недостатъчност с или без хемодиализа
- 5.5. Белодробна туморна тромботична микроангиопатия
- 5.6. Фиброзиращ медиастинит

СН, сърдечна недостатъчност; HIV, човешки имунодефицитен вирус; БАХ, белодробна артериална хипертония; БХ, белодробна капилярна хемангиоматоза; БХ, пулмонална хипертония; PVOD, белодробна вено-оклузивна болест.

^a Пациенти с наследствена БАХ или БАХ, свързана с лекарства и токсини, може да са остри респондери

^b Левокамерна фракция на изтласкване при СН с намалена фракция на изтласкване: $\leq 40\%$; за СН с леко намалена фракция на изтласкване: 41–49%.

^c Други причини за обструкция на белодробната артерия включват: саркоми (висока или умерена степен, или ангиосарком), други злокачествени тумори (напр. бъбречен карцином, карцином на матката, тумори на зародишните клетки на тестисите), незлокачествени тумори (напр. лейомиома на матката), артериит без заболяване на съединителната тъкан, вродени белодробни артериални стенози и хидатидоза.

^d Включително наследствена и придобита хронична хемолитична анемия и хронични миело-пролиферативни заболявания.

^e Включително саркоидоза, белодробна лангерхансова клетъчна хистиоцитоза и неврофиброматоза тип 1.

^f Включително болести на натрупване на гликоген и болест на Gaucher.

ризира клиничните състояния, свързани с БХ, въз основа на подобни патофизиологични механизми, клинично представяне, хемодинамични характеристики и терапевтично поведение (Фигура 1). Основните промени са следните:

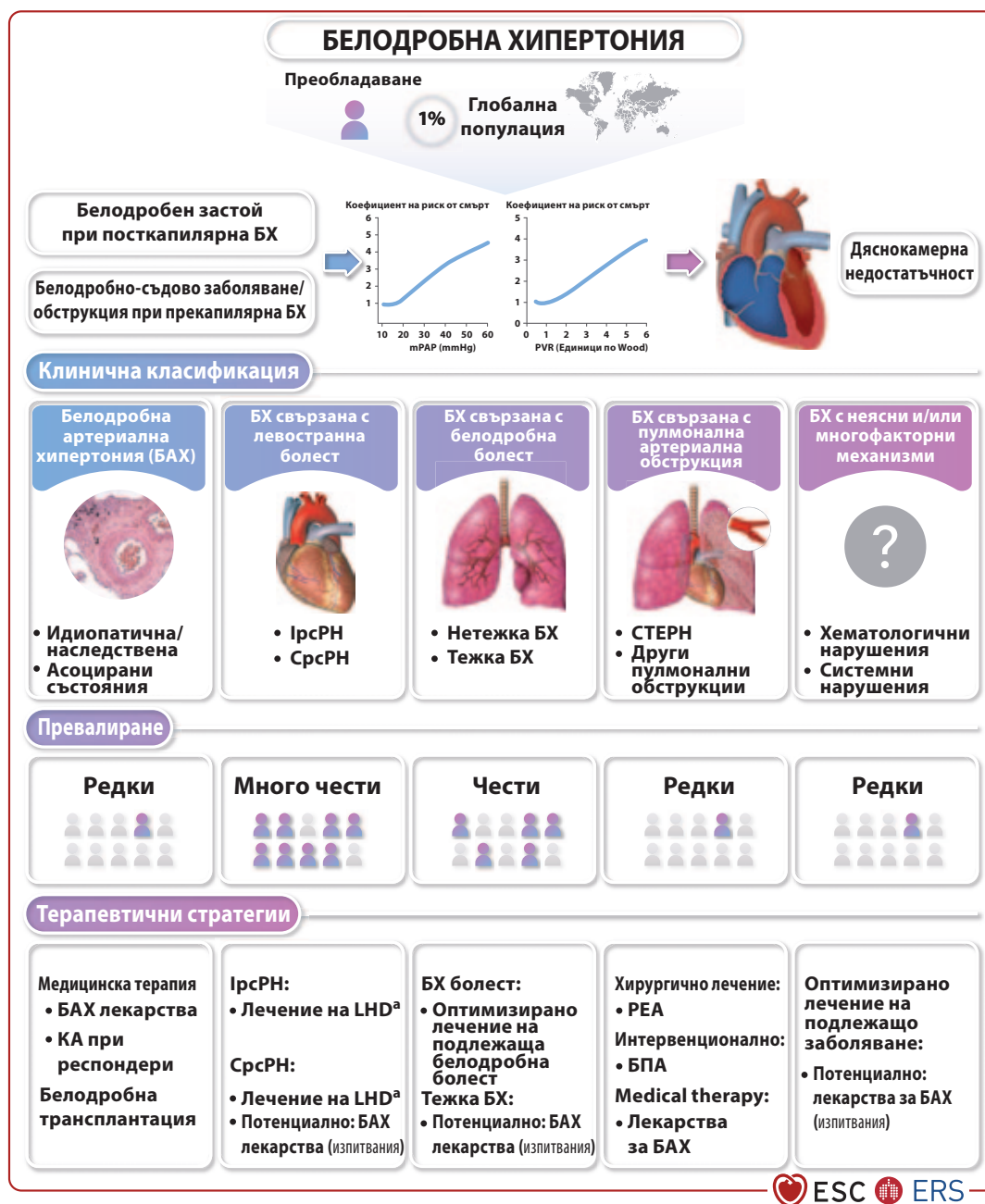
- i. Подгрупите „нереспондери при тестване за остра вазореактивност“ и „респондери при тестване за остра вазореактивност“ бяха добавени към ИБАХ в сравнение с Препоръките на ЕКД/ЕРД 2015 г. за диагностика и лечение на БХ.^{25,26} В допълнение към пациентите с ИБАХ, някои пациенти с наследствена БАХ (НРАН) или свързана с лекарства или токсини БАХ (ДРАН) биха могли да са остри респондери.
- ii. Групите „БАХ с признаци на венозно/капиллярно засягане (белодробна вено-оклузивна болест/белодробна капилярна хемангиоматоза [PVOD/PCH])“ и „персистираща БХ на новороденото (PPHN)“ са включени в група 1 (БАХ), ако се сравни с Препоръки на ЕКД/ЕРД 2015 г. за диагностика и лечение на БХ и в съответствие с докладите на 6-то WSPH.¹
- iii. Вместо общия термин „дихателни нарушения по време на сън“, терминът „хиповентилационни синдроми“ трябва да се използва в рамките на група 3 за описване на състояния с повишен риск от БХ. Изолираната нощна обструктивна сънна апнея обикновено не е причина за БХ, но БХ е честа при пациенти с хиповентилационни синдроми причиняващи дневна хиперкапния.

4. Епидемиология и рискови фактори

Белодробната хипертония е значим глобален здравен проблем. Всички възрастови групи са засегнати. Настоящите оценки предполагат разпространение на БХ от ~1% от глобалното население. Поради наличието на сърдечни и белодробни причини за БХ, разпространението е по-високо при лица на възраст >65 години.²⁹ В световен мащаб LHD е водещата причина за БХ.²⁹ Белодробните заболявания, особено хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ), е втората най-честа причина.²⁹ Във Великобритания наблюдаваното разпространение на БХ се е удвоило през последните 10 години и понастоящем е 125 случая/милион жители.³⁰ Независимо от подлежащото заболяване, развитието на БХ е свързано с влошаващи се симптоми и повишена смъртност.²⁹ В развиващите се страни ВСБ, някои инфекциозни заболявания (шистозомиаза, човешкият имунодефицитен вирус [HIV]) и високата надморска височина представляват важни, но недостатъчно проучени причини за БХ.²⁹

4.1. Група 1, белодробна артериална хипертония

Съвременни данни от регистри от икономически развитите страни показват честота и разпространение на БАХ от ~6 и съответно 48-55 случая/милион възрастни.³¹ Смяташе се е, че засяга предимно по-млади индивиди, най-вече жени;^{32,33} това в момента е вярно за НРАН, която засяга два пъти повече жени, отколкото мъже. Въпреки това, скорошни данни от САЩ и Европа показват, че към момента БАХ се диагностицира при по-възрастни пациенти (т.е. тези на възраст ≥ 65 години, които се представят често със съпътстващи сърдечно-съдови коморбидности, което води до по-равномерно разпределение между половете).³² В повечето регистри на БАХ, ИБАХ е бил най-често



Фигура 1: Централна илюстрация.

БПА, балонна пулмонална ангиопластика; КА, калциев антагонист; СТЕРН, хронична тромбо-емболична пулмонална хипертония; СрсРН, комбинирана пост- и прекапилярна пулмонална хипертония; ИрсРН, изолирана пост-капилярна пулмонална хипертония; LHD, левостранна сърдечна болест; ПАХ/БАХ, пулмонална/белодробна артериална хипертония; РЕА, пулмонална ендартеректомия; ПХ/БХ, пулмонална/белодробна хипертония; PVR, белодробно съдово съпротивление.

^a Лечение на сърдечна недостатъчност съгласно Препоръките на ESC за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност.²⁷ Лечение на левостранно клапно сърдечно заболяване съгласно Препоръките на ESC/EACTS от 2021 г. за лечение на клапни сърдечни заболявания.²⁸

срещаният подтип (50–60% от всички случаи), следван от БАХ, свързана със съединително-тъканни болести (СТБ), ВСБ и портална хипертония (порто-пулмонална хипертония [РоРН]).³²

Редица лекарства и токсини са свързани с развитието на БАХ.^{1,34–45} Връзката между експозицията на лекарства и токсини и БАХ се класифицира като сигурна или възможна,

както беше предложено на 6-тия WSPH (Таблица 7).¹ Има сигурна връзка с лекарства при налични данни на базата на огнища, епидемиологични проучвания случай-контрола или големи многоцентрови серии. Възможна връзка се предполага от множество серии от случаи или случаи с лекарства със сходни механизми на действие.¹

Таблица 7: Лекарства и токсини, свързани с белодробна артериална хипертония

Сигурна връзка	Възможна връзка
Аминорекс Бенфлуорекс Дазатиниб Дексфенфлурамин Фенфлурамин Метамфетамини Токсично рапично масло	Алкилиращи агенти (циклофосфамид, митомицин С) ^a Амфетамини Босутиниб Кокаин Диазоксид Директно действащи антивирусни средства срещу вируса на хепатит С (софосбувир) Индирубин (китайска билка Qing-Dai) Интерферон алфа и бета Лефлуномид Фенилпропаноламин Понатиниб Селективни протеазомни инхибитори (карфилзомиб) Разтворители (трихлоретилен) ^a Елективни протеазомни инхибитори (карфилзомиб) Солвенти (трихлоретилен) ^a Жълт кантарион

^a Белодробна венооклузивна болест.

4.2. Група 2, белодробна хипертония, свързана с левостранно сърдечно заболяване

През 2013 г. проучването Global Burden of Disease отчита 61,7 милиона случая на СН в световен мащаб, което представлява почти удвояване от 1990 г. досега.⁴⁶ В Европа и САЩ >80% от пациентите със СН са на възраст ≥65 години. Посткапиларната БХ, изолирана или комбинирана с прекапиларна компонента, е често усложнение, най-вече при HFrEF, засягащо най-малко 50% от тези пациенти.^{47,48} Честотата на БХ нараства с тежестта на левостранните клапни заболявания, и БХ може да се открие при 60-70% от пациентите с тежко и симптомно заболяване на митралната клапа⁴⁹ и в до 50% от тези със симптомна аортна стеноза.⁵⁰

4.3. Група 3, белодробна хипертония, свързана с белодробни заболявания и/или хипоксия

Леката БХ се среща често при напреднала паренхимна и интерстициална белодробна болест. По данни от проучвания ~1–5% от пациентите с напреднала ХОББ с хронична дихателна недостатъчност или кандидатите за операция за намаляване на белодробния обем или белодробна трансплантация (LTx) имат mPAP >35–40 mmHg.^{51,52} При идиопатична белодробна фиброза, mPAP ≥25 mmHg се докладва при 8–15% от пациентите при първоначално изследване, с по-голяма честота при заболяване в напреднал (30–50%) и краен стадий (>60%).⁵² Хипоксията е проблем в общественото здраве при около 120 милиона души, живеещи на надморска височина >2500 m. Хората, живеещи на висока надморска височина, са изложени на риск от развитие на БХ и хронична височинна болест. Въпреки това, остава неясно до каква степен БХ и дясната СН са проблеми на общественото здраве в общностите на голяма надморска височина; това трябва да се реши с актуализирана методология и широкомащабни популационни проучвания.⁵³

4.4. Група 4, белодробна хипертония, свързана с хронична обструкция на белодробната артерия

Броят на пациентите с диагностицирана СТЕРН, нараства, вероятно поради по-задълбочено разбиране на заболяването и по-активен скрининг за това състояние при пациенти, които остават с диспнея след белодробна емболия (РЕ) или които имат рискови фактори за развитие на СТЕРН. Данните от регистъри показват заболяемост и болестност за СТЕРН 2–6 и съответно 26–38 случая/милион възрастни.^{31,54,55} Пациентите с хронична тромбоемболична белодробна болест (СТЕРД) без БХ все още представляват малка част от пациентите насочени към центрове за СТЕРН.⁵⁶

4.5. Група 5, белодробна хипертония с неясни и/или многофакторни механизми

Група 5 БХ се състои от сложна група от заболявания, които са свързани с БХ.⁵⁷ Причината често е многофакторна и може да бъде резултат от повишено пре- и посткапиларно налягане, както и директни ефекти върху белодробното съдово русло. Честотата и разпространението на БХ при повечето от тези заболявания не са известни. Въпреки това, регистри в високо качество на данните наскоро позволиха оценка на разпространението на БХ при възрастни пациенти със саркоидоза.^{58,59} Проучванията подсказват, че БХ може да бъде често срещана и наличието ѝ често се свързва с повишена заболяемост и смъртност.^{58,59}

5. Диагностика на белодробната хипертония

5.1. Диагноза

Диагностичният подход при БХ е фокусиран най-вече върху две задачи. Основната цел е рано а възникне подозрения за БХ и да се осигури бързо насочване към центрове за БХ на пациенти с висока вероятност за БАХ, СТЕРН или други форми на тежка БХ. Втората цел е да се идентифицират подлежащите заболявания, особено LHD (БХ група 2) и белодробно заболяване (БХ група 3), както и съпътстващи заболявания, за да се осигурят правилно класифициране, оценка на риска и лечение.

5.1.1. Клинична картина

Симптомите на БХ са свързани главно с дисфункция на дясната камера (ДК) и обикновено са свързани с физическо усилие в по-ранните фази на заболяването.^{25,26} Основният симптом е диспнея при все по-малко натоварване. Други често срещани симптоми са свързани с етапите и тежестта на заболяването и са изброени във *Фигура 2*.^{60–62} Потенциалните клинични признаци и физикалните находки са обобщени във *Фигура 3*.^{60,61} Важно е да се подчертае, че физикалният преглед може също да бъде ключ към идентифициране на основната причина на БХ (вижте *Фигура 3*).

5.1.2. Електрокардиограма

Електрокардиографските (ЕКГ) аномалии (Таблица 8) могат да предизвикат суспекция за БХ, да предоставят прогностична информация и да открият аритмии и признаци на LHD. При възрастни с клинично подозрение за БХ (напр. необяснима диспнея при усилие), отклонението на електрическата ос надясно има висока прогностична стойност за БХ.⁶³ Нормалната ЕКГ не изключва наличие на БХ, но нормалната ЕКГ в комбинация с нормални биомаркери (BNP/NT-proBNP) са свързани с ниска вероятност за БХ при пациенти, насочени поради съмнение за БХ или с риск от БХ (т.е. след остра БЕ).^{64,65}

5.1.3. Рентгенография на гръдния кош

Рентгенографията на гръдния кош показва абнормни находки при повечето пациенти с БХ; нормалната рентгенова снимка на гръдния кош обаче не изключва БХ.⁶⁸ Рентгенографските признаци на БХ включват характерна конфигурация на сърдечната сянка, дължаща се на уголемяване надясното сърце (дясно предсърдие [ДП]/ДК) и разширяване на БА, понякога с "окастряне" на периферните съдове. В допълнение, могат да бъдат открити признаци на основната причина за БХ, като LHD или белодробно заболяване (Таблица 9).^{25,60,69,70}

5.1.4. Белодробни функционални тестове и артериален кръвно-газов анализ

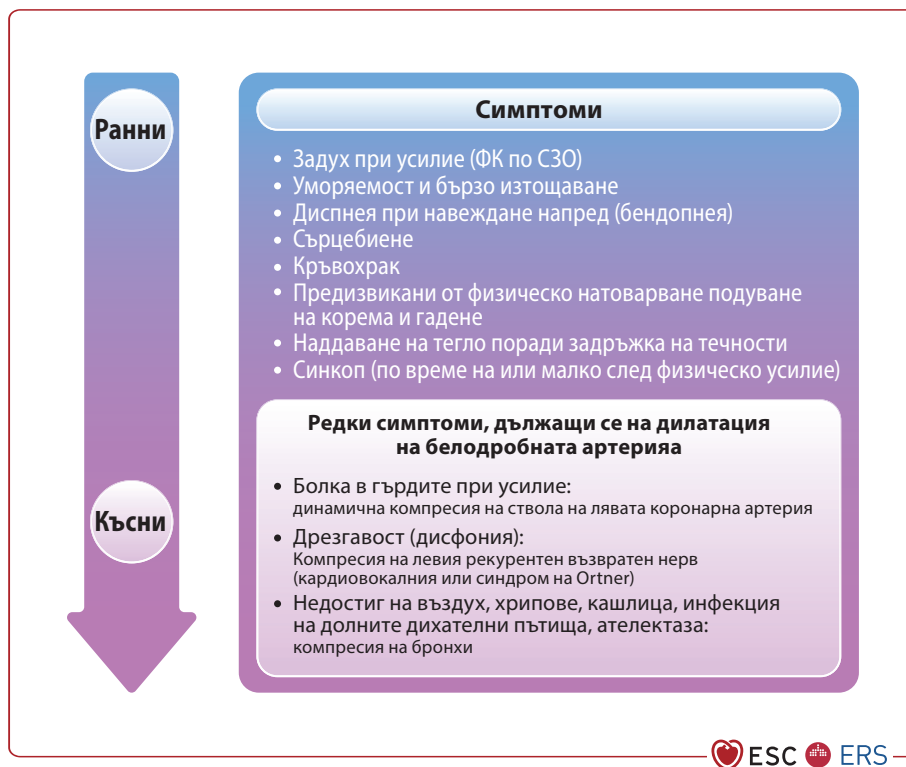
Белодробните функционални тестове (PFTs) и изследването на артериален кръвно-газов анализ (АГА) или артериали-

зирана капилярна кръв са необходими за разграничаване между групите БХ, оценка на съпътстващите заболявания и нуждата от допълнителен кислород и определяне на тежестта на заболяването. Първоначалното изследване на пациенти със съмнение за БХ трябва да включва форсирана спирометрия, телесна плетизмография, белодробен дифузионен капацитет за въглероден монооксид (DLCO) и АГА.

При пациенти с БАХ, PFTs обикновено са нормални или могат да показват леки рестриктивни, обструктивни или комбинирани отклонения.^{71,72} По-тежки отклонения в PFT понякога се откриват при пациенти с БАХ, свързана с ВСБ,⁷³ и тези с БХ група 3. При пациенти с БАХ, DLCO може да е нормален, въпреки че обикновено е леко намален.⁷¹ Силно намаленият DLCO (<45% от прогнозираната стойност) в присъствието на иначе нормални PFTs може да се открие при БАХ, свързана със системна склероза (SSc), PVOD, в БХ група 3 – свързана с емфизем, интерстициална белодробна болест (ИББ) или комбинирана белодробна фиброза и емфизем – и при някои фенотипове БАХ.⁷⁴ Ниският DLCO е свързан с лоша прогноза при някои видове на БХ.^{75–78}

Пациентите с БАХ обикновено имат нормално или леко понижено артериално парциално налягане на кислорода (PaO₂). Силното намаляване на PaO₂ може да породи съмнение за персистиращ foramen ovale, чернодробно заболяване, други аномалии с дясно-ляв шънт (напр. септален дефект) или състояния, свързани с нисък DLCO.

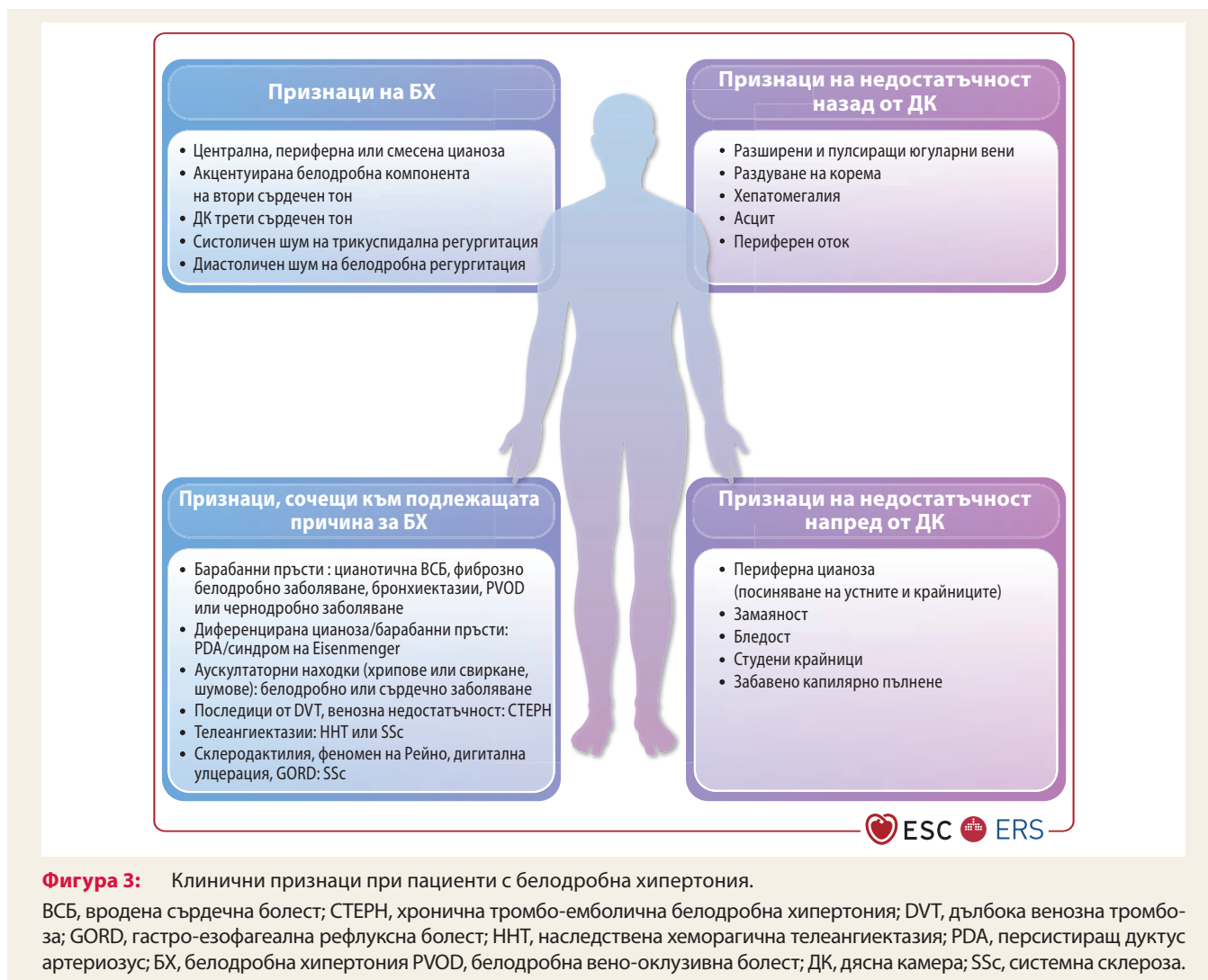
Парциалното налягане на въглероден диоксид (PaCO₂) обикновено е по-ниско от нормалното поради алвеоларна



Фигура 2: Симптоми при пациенти с белодробна хипертония.

ФК по C30, функционален клас по C30.

^a Синдроми на торакална компресия се откриват при малка част от пациентите с БАХ с изразена дилатация на белодробната артерия и могат да се появят във всеки стадий на заболяването и дори при пациенти с иначе леко функционално нарушение.



хипервентилация.⁷⁹ Ниското PaCO_2 при диагностициране и проследяване е често срещано при БАХ и свързано с неблагоприятен изход.⁸⁰ Повишеното PaCO_2 е много необичайно при БАХ и отразява алвеоларна хиповентилация, която само по себе си може да е причина за БХ. Трябва да се извърши нощна оксиметрия или полисомнография, ако има съмнение за дихателни нарушения по време на сън или хиповентилация.⁸¹

5.1.5. Ехокардиография

Независимо от подлежащата етиология, БХ води до тензионно обременяване и дисфункция на ДК, което може да бъде установено чрез ехокардиография.^{82–84} Когато се извършва прецизно, ехокардиографията осигурява изчерпателна информация за морфологията на дясното и лявото сърце, функцията на ДК и ЛК и клапни аномалии, и осигурява оценка на хемодинамичните параметри. Ехокардиографията е също ценен инструмент за откриване на причината за suspectна или потвърдена БХ, особено в случаите на БХ, свързана с LHD или ВСБ. Все пак, само ехокардиографията не е достатъчна за потвърждаване на диагнозата БХ, което изисква провеждане на ДСК.

Предвид хетерогенната природа на БХ и особената геометрия на ДК, няма нито един ехокардиографски параметър, който информира надеждно за статуса на БХ и подлежаща-

та етиология. Следователно, цялостната ехокардиографска оценка при съмнение за БХ включва оценка на систолното белодробно артериално налягане (sPAP) и откриване на допълнителни признаци подсказващи БХ с цел определяне на ехокардиографското ниво на вероятност за БХ. Ехокардиографските находки при БХ, включително определяне на налягането и признаци за ДК претоварване и/или дисфункция са обобщени във *Фигура 4*.

Измерването на sPAP се основава на пиковата скорост на трикуспидалната регургитация (TRV) и извлечения от TRV градиент на налягане на трикуспидалната регургитация (TRPG) – след изключване на белодробна стеноза – като се вземат предвид неинвазивната оценка на деснопредсърдното налягане (ДПН). Имайки предвид неточностите в оценката на ДПН и увеличаването на грешките в измерванията чрез използване на производни променливи,^{85–87} тези насоки препоръчват използването на пиковата TRV (а не изчислената sPAP) като ключовата променлива за определяне на ехокардиографската вероятност за БХ. Пикова TRV $>2,8$ m/s може да подсказва БХ; въпреки това наличието или отсъствието на БХ не може да бъде надеждно определено само чрез TRV.⁸⁸ Наличните данни не подкрепят намаляването на праговата стойности на TRV с оглед на ревизираната хемодинамична дефиниция на БХ (ключов описателен въпрос 2,

Таблица 8: Аномалии на електрокардиограмата при пациенти с белодробна хипертония**Типични ЕКГ аномалии при БХ⁶⁶**

- Р пулмонале (Р 0,25 mV в отвеждане II)
- Отклонение на електрическата ос надясно или сагитално (QRS ос >90° или неопределимо)
- ДК хипертрофия (R/S >1, с R >0,5 mV във V1; R във V1 + S в отвеждане V5 >1 mV)
- Десен бедрен блок – пълен или непълен (qR или rSR форма във V1)
- ДК обременяване^a (СТ депресия/инверсия на Т-вълната в десните прекордиални V1–4 и долните II, III, aVF отвеждания)
- Удължен QTc интервал (неспецифичен)^b

ECG, електрокардиограма; БХ, белодробна хипертония QTc, коригиран QT интервал; ДК, дясна камера.

^a Налице при напреднала БХ

^b Пациентите с белодробна артериална хипертония може да са с удължен QTc интервал (макар и неспецифичен), което може да отразява ДК дисфункция и забавена миокардна реполяризация, и е независим предиктор за смъртност.⁶⁷

Допълнителни данни, *Раздел 5.1*).^{89–92} Скоростта на трикуспидалната регургитация (ТР) може да подцени (напр. при пациенти с тежка ТР)²⁸ или да нацени (напр. при пациенти с висок СО при чернодробно заболяване или сърповидно-клетъчна болест [СКБ]),^{93,94} погрешно тълкуване на артефакта на затваряне на трикуспидалната клапа като ТР джет или неправилно определяне на пикова TRV в случай на артефакти от максималната граница на скоростта) на градиентите на налягане. Следователно, допълнителни променливи, свързани с морфологията и функцията на ДК, се използват за определяне на ехокардиографската вероятност за БХ (*Таблица 10*),^{82–84,95} която може след това да бъде определена като ниска, умерена или висока. Когато се тълкува в клиничен контекст, тази вероятност може да се използва за определяне на необходимостта от по-нататъшно изследване, включително сърдечна катетеризация при избрани пациенти (*Фигура 5*).

Ехокардиографските показатели за функцията на ДК включват систолната екскурзия на трикуспидалния клапен пръстен

Таблица 9: Рентгенографски признаци на белодробна хипертония и съпътстващи аномалии

Рентгенографски признаци на белодробна хипертония и съпътстващи аномалии	Признаци на левостранна сърдечна болест/белодробен застой	Признаци на белодробно заболяване
Уголемяване на дясното сърце	Замъгляване на централното въздушно пространство	Сплескване на диафрагмата (ХОББ/емфизем)
Разширяване на ПА (включително аневризмална дилатация)	„KerleyB“ линии (задебеляване на интерлобуларните септи)	Силно светене (ХОББ/емфизем)
„Окастряне“ на периферните съдове	Плеврални изливи	Загуба на белодробен обем (фибротична белодробна болест)
Форма „бутилка за вода“ на сърдечната сянка	Разширяване на ЛП (включително разкрасена карина) ЛК дилатация	Ретикуларно помътняване (фибротична белодробна болест)

ХОББ, хронична обструктивна белодробна болест; БА, белодробна артерия; БХ, белодробна хипертония.

^a Може да е налице при пациенти с БХ с напреднала ДК недостатъчност и умерен перикарден излив.

(TAPSE), фракционна промяна на ДК площ (RV-FAC), стрейн на свободната стена на ДК и скорост на трикуспидалния анулус (S' вълна), получени с тъканен Доплер и потенциално ДК фракция на изтласкване (ДКИФ), получена с 3D ехокардиография. Освен това, отношението TAPSE/sPAP – представляващо неинвазивна мярка за куплирането RV–PA⁹⁶ – може да спомогне при диагностицирането на БХ.^{90,97,98} Моделът на кръвния поток в изходящия тракт на ДК (RVOT) (средносистолен зъбец „notching“) може да подсказва предкапилярна БХ.^{99,100}

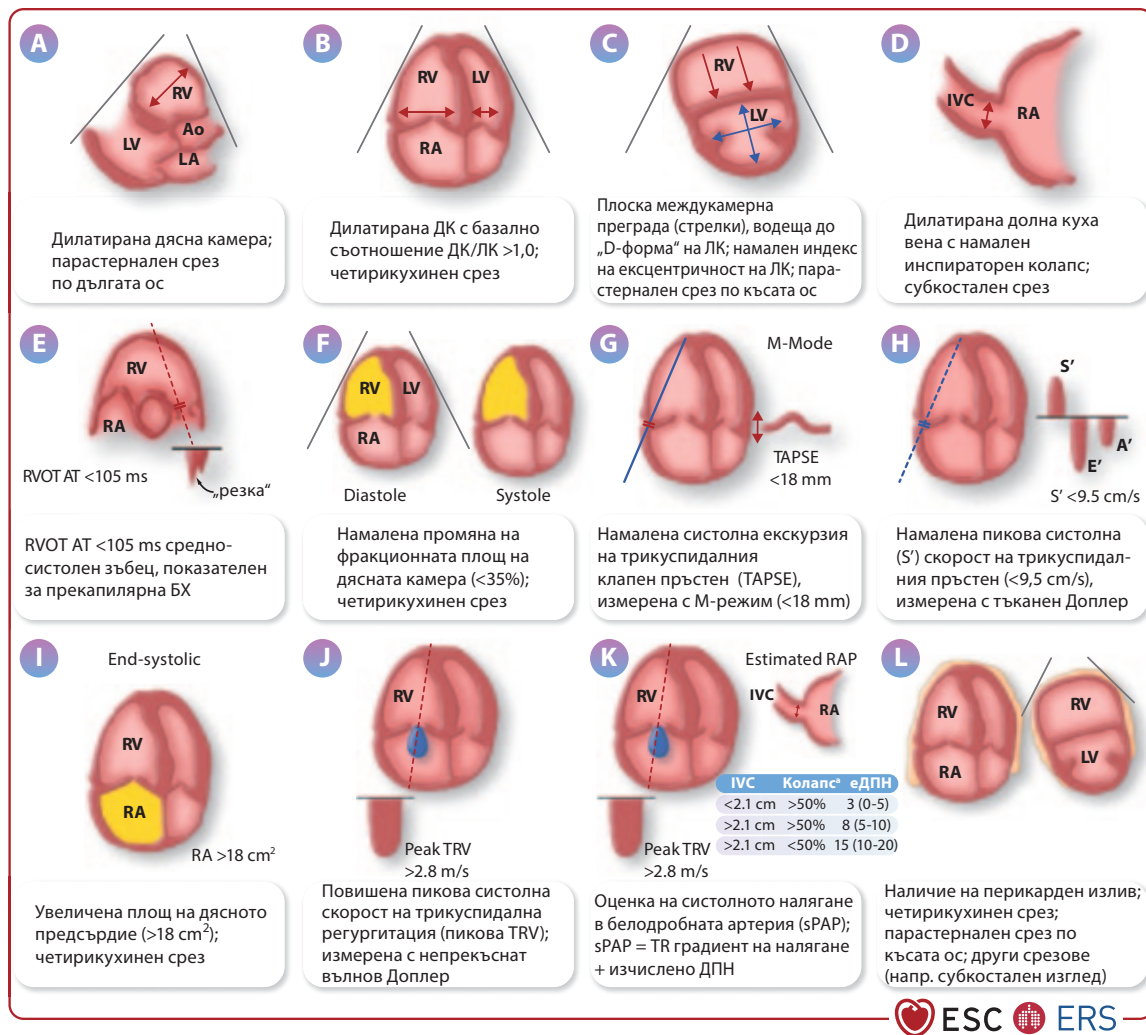
За разграничаване между група 2 БХ и други форми на БХ и за оценка на вероятността за диастолна дисфункция на лявата камера (ЛК), размерът на ЛП и признаците на ЛК хипертрофия винаги трябва да се измерват и доплеровите ехокардиографски признаци (напр. съотношението E/A, E/E') трябва да се оценяват, макар че надеждността на последния се счита за ниска.¹⁶ За идентифициране на ВСБ, 2D доплеровите и контрастните изследвания са полезни, но трансезофагеална ехокардиография с контраст или други образни техники (напр. компютър томографска [КТ] ангиография, cMRI) са необходими в някои случаи за откриване или изключване на междупредсърдни септални дефекти синус венозус, персистиращ дуктус артериозус, и/или аномално вливане през белодробните вени.¹⁰¹ Клиничната стойност на Доплер ехокардиографията за идентифициране на БХ при физическо усилие остава несигурна поради липсата на валидирани критерии и проспективни потвърдителни данни. В повечето случаи повишенията на sPAP по време на натоарване са причинени от диастолна ЛК дисфункция.¹⁶

5.1.6. Вентилационна/перфузионна белодробна скintiграфия

Вентилационна/перфузионна (V/Q) белодробна скintiграфия (планарна или еднофотонна емисионна компютърна томография [SPECT]) се препоръчва при диагностичното уточняване на пациенти със съмнение за или новодиагностицирана БХ, за да се изключат или открият признаци на СТЕРН.^{102,103} V/Q SPECT превъзхожда планарното изобразяване и е методология на избор; въпреки това, SPECT е добре проучен за оценка на БХ но не в същата степен при СТЕРН.⁶⁸ При липса на паренхимно белодробно заболяване, нормалното перфузионно скениране изключва СТЕРН с негативна предсказваща стойност 98%.^{104,105} При повечето пациенти с БАХ, скintiграфията V/Q е нормална или показва петнистост, но без типични за БХ или СТЕРН перфузионни дефекти, докато съответстващи дефекти V/Q могат да бъдат открити при пациенти с белодробно заболяване (а именно БХ група 3). Несъответстващи перфузионни дефекти, подобни на тези, наблюдавани при СТЕРН, може да има при 7-10% от пациентите с PVOD/PCN или БАХ.^{106,107} Депозирването на перфузионния агент в извънбелодробни органи може да подсказва интракардиален или белодробен дясно-ляв шънт и се установява при ВСБ, хепато-пулмонален синдром и белодробни артериовенозни малформации (PAVMs).⁶⁸

5.1.7. Компютърна томография на гръдния кош без контраст и с контрастно усилване и дигитална субтракционна ангиография

Компютърната томография (КТ) може да осигури важна информация за пациенти с неизяснена диспнея или подозирана/потвърдена БХ. КТ признаците, предполагащи наличието на БХ, включват увеличен диаметър на БА, съотношение БА–аорта >0,9 и увеличени десни сърдечни кухини.⁶⁸ Комбина-



Фигура 4: Трансторакални ехокардиографски параметри при оценка на белодробната хипертония.

Ао, аорта; IVC, долна празна вена; ЛП, ляво предсърдие; ЛК, лява камера; БХ, белодробна хипертония; ДП, дясно предсърдие; ДП, деснопредсърдно налягане; ДК, дясна камера; RVOT AT, време на ускорение в изходния тракт на дясна камера; sPAP, систолно налягане в белодробната артерия; TAPSE, систолна екскурзия на трикуспидалния клапен пръстен; TR, трикуспидална регургитация; TRV, скорост на трикуспидалната регургитация.

^a Отнася се за колапс при вдишване.

ция от три параметъра (диаметър на БА ≥ 30 mm, дебелина на стената на RVOT ≥ 6 mm, и септална девиация $\geq 140^\circ$ [или съотношение ДК:ЛК ≥ 1]) е силно предсказващ за БХ.¹⁰⁸ КТ на гръдния кош без контраст може да помогне да се определи причината за БХ, когато има признаци на паренхимно белодробно заболяване, а може също да насочи към наличие на PVOD/PCN чрез показване на централобуларни засенчвания тип „матово стъкло“ (които могат да бъдат намерени и при BAX), септални линии и лимфаденопатия.⁶⁸

Компютърната томографска белодробна ангиография (КТПА) се използва главно за откриване на директни или косвени признаци за СТЕРН, като дефекти в изпълването (включително тромб, прилепен към съдовата стена), мрежи или панделки в БА, ретракция/дилатация на БА, мозаечна перфузия и дилатирани бронхиални артерии. Важното е, че диагностичната точност на КТПА за СТЕРН е ограничена (на ниво пациент чувствителността и специфичността са съответно 76% и 96%),¹⁰⁹ но се съобщава по-висока, когато се използват

модерни, висококачествени мултидетекторни КТ скенери и когато се интерпретира от опитни лица.^{109,110} Компютър-томографската белодробна ангиография може също да се използва за откриване на други сърдечно-съдови аномалии, включително интракардиални шънтове, анормално вливане на белодробните вени, проходим дуктус артериозус и PAVMs.

При пациенти с клинична картина на остър БЕ, КТ на гръдния кош може да бъде полезна за откриване на признаци на неоткрита до момента СТЕРН, което може да включва наличието на горните признаци на СТЕРН и ДК хипертрофия като признак за хронифициране.^{111,112} Откриване на „остър върху хроничен“ БЕ е важно, тъй като може да повлияе на лечението на пациенти с предполагаем остър БЕ.

Двуенергийната КТ (DECT) ангиография и картографирането чрез йодна субтракция могат да осигурят допълнителна диагностична информация чрез създаване на йодни карти,¹¹³ които отразяват белодробната перфузия, като по този начин вероятно повишават диагностичната точност за СТЕРН.¹¹⁴ Въ-

Таблица 10: Допълнителни ехокардиографски признаци, подсказващи белодробна хипертония

А: Камерите	В: Белодробна артерия	С: Долна празна вена и ДП
Съотношение базален диаметър/площ на RV/ЛК >1,0	RVOT AT <105 ms и/или средносистолен зъбец	Диаметър на IVC >21 mm с намален инспираторен колапс (<50% при поемане на въздух или <20% при спокойно вдишване)
Изглаждане на междуклапната преграда (LVEI >1,1 в систола и/или диастола)	RVOT AT <105 ms и/или средносистолен зъбец Ранна скорост на пулмоналната регургитация >2,2 m/s	Площ на ДП (телесистола) >18 cm ²
Съотношение TAPSE/sPAP <0,55 mm/mmHg	Диаметър на PA >диаметъра на AR Диаметър на PA >25 mm	

AR, аортен корен; IVC, долна празна вена; ЛК, лява камера; LVEI, левокамерен индекс на ексцентричност; БА, белодробна артерия; ДП, дясно предсърдие; ДК, дясна камера; RVOT AT, време на ускорение в изходния тракт на дясна камера; sPAP, систолно налягане в белодробната артерия; TAPSE, систолна екскурзия на трикуспидалния клапен пръстен; TRV, скорост на трикуспидалната регургитация.

^a Признаци, допринасящи за оценка на вероятността за БХ в допълнение към TRV (вижте *Фигура 5*). Трябва да са налице признаци от най-малко две категории (А/В/С), за да се промени нивото на ехокардиографска вероятност за БХ.

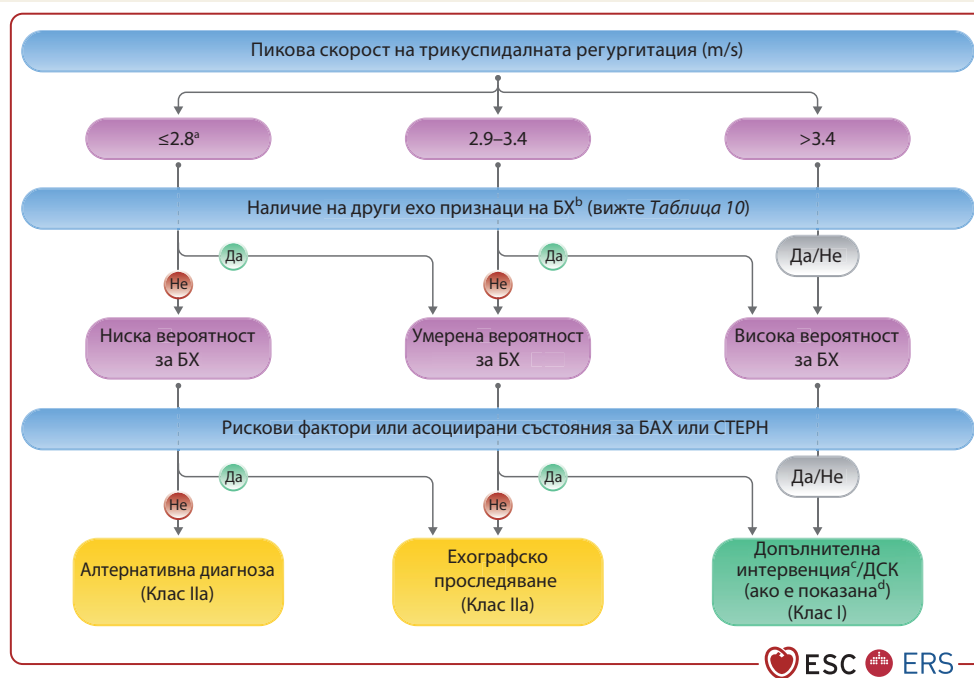
преки нарастващата употреба, диагностичната стойност на DECT в диагностиката на пациентите с БХ не е установена.

Дигиталната субтракционна ангиография (ДСА) се използва най-вече за потвърждаване на диагнозата СТЕРН и за оценка на възможностите за лечение (т.е. оперативност или достъпност за БПА). Повечето центрове използват конвенционални дву- или трипланарни ДСА. Въпреки това, КТ изображение с С-рамо може да осигури по-висока пространствена разделителна

способност, потенциално идентифицирайки повече таргетни съдове за БПА и предоставяйки процедурни насоки.^{115,116}

5.1.8. Сърдечен ядрено-магнитен резонанс

Сърдечният магнитен резонанс дава възможност за прецизна и възпроизводимата оценка на размера, морфологията и функцията на предсърдията и камерите. Допълнителна информация за миокардния стрейн на ДК/ЛК може да бъде



Фигура 5: Ехокардиографска вероятност за белодробна хипертония и препоръки за по-нататъшна оценка.

СРЕТ, кардиопулмонален тест с натоварване; СТЕРН, хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; ехо, ехокардиография; LHD, левостранна сърдечна болест; N, не; БАХ, белодробна артериална хипертония; БХ, белодробна хипертония; ДСК, дясна сърдечна катетеризация; TRV, скорост на трикуспидалната регургитация.

^a Или неизмерима. Прагът на TRV от 2,8 m/s не е променен според актуализираната хемодинамична дефиниция на БХ.

^b Трябва да присъстват признаци от най-малко две категории в *Таблица 10* (А/В/С), за да се промени категорията на ехокардиографската вероятност за БХ.

^c Може да са необходими допълнителни тестове (напр. образна диагностика, СРЕТ).

^d ДСК трябва да се направи, ако се очаква полезна информация/терапевтично последствие (напр. подозирана БАХ или СТЕРН), но може да не е показана при пациенти без рискови фактори или придружаващи заболявания за БАХ или СТЕРН (напр. когато са налице лека БХ и преобладаващо LHD или белодробна болест).

получена чрез прилагане на маркиране или чрез проследяване на функциите след обработка. В допълнение, СМР може да се използва за измерване на кръвотока в БА, аортата и празната вена, което позволява количествено определяне на ударния обем (УО), интракардиалния шънт и ретроградния поток. Чрез комбиниране на контрастната магнитно-резонансна (МР) ангиография и изобразяване на белодробната перфузия с късно гадолиниево усилване на миокардния образ може да се получи пълна картина на сърцето и белодробната васкулатура (вж. Допълнителни данни, Таблица S2 за сМРi индекси и нормални стойности). Ограничение е, че няма установен метод за изчисляване на PAP. Въпреки че цената и наличността на техниката изключва използването ѝ при ранна диагностика на БАХ, тя е чувствителна за откриване на ранни признаци на БХ и диагностициране на ВСБ.¹¹⁷

5.1.9. Кръвни изследвания и имунология

Началната диагностична оценка на пациенти с новодиагностицирана БХ/БАХ има за цел да идентифицира коморбидностите и възможните причини или усложнения на БХ. Лабораторните изследвания, които трябва да се направят по време на диагностициране на БХ, включват: кръвна картина (включително хемоглобин [Hb]); серумни електролити (натрий, калий); бъбречна функция (креатинин, изчисляване на скоростта на гломерулната филтрация и уреята); пикочна киселина; чернодробни параметри (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза и алкална фосфатаза, γ -глутамил трансептидаза, билирубин); желязен статус (серумно желязо, насищане на трансферин и феритин); и BNP или NT-proBNP. В допълнение, серологичните изследвания трябва да включват тестове за хепатитни вируси и HIV. Препоръчва се базово имунологично лабораторно изследване, включително скринингови тестове за антинуклеарни антитела, антицентромерни антитела и анти-Ro. При пациенти с СТЕРН се препоръчва скрининг за биологични маркери на антифосфолипиден синдром. Допълнителен скрининг за тромбофилия по принцип не се препоръчва, освен ако не се очакват терапевтични последствия.¹¹⁸ Белодробната артериална хипертония и други форми на тежка БХ може да са свързани с нарушения във функцията на щитовидната жлеза; следователно, лабораторният скрининг трябва да включва най-малко тироид-стимулиращ хормон.

5.1.10. Абдоминален ултразвук

Абдоминалното ултразвуково изследване трябва да бъде част от цялостния диагностичен процес при пациенти с новодиагностицирана БХ, особено при съмнение за чернодробно заболяване. Основна цел е да се търси чернодробно заболяване и/или портална хипертония или портокавален шънт (малформация на Abernethy). В хода на заболяването пациентите с БХ могат да развият вторична органна дисфункция, засягаща главно черния дроб и бъбреците.¹¹⁹ При тези пациенти е необходим абдоминален ултразвук за диференциална диагноза и за оценка на степента на органно увреждане.

5.1.11. Кардиопулмонален тест с натоварване

Кардиопулмоналният тест с натоварване (CPET) е полезен инструмент за оценка на основните патофизиологични механизми, водещи до непоносимост към физическо натоварване. Пациентите с БАХ показват типичен модел с ниско максимално налягане на издишания въглеродния диоксид ($P_{ET}CO_2$), висок вентилационен еквивалент на въглеродния диоксид (VE/VCO_2), нисък кислороден пулс (VO_2/HR) и ниска пикова кислородна консумация (VO_2).¹²⁰ При установяване на тези данни трябва да се мисли за PVD. При пациенти с LHD или ХОББ такъв модел може да означава допълнително белодробно съдово ограничение.^{121,122} В популации с риск за БАХ, като тези със SSc, нормалната пикова VO_2 изключва диагнозата БАХ.¹²³

Висок кислороден пулс (VO_2/HR) и ниска пикова кислородна консумация (VO_2).¹²⁰ При установяване на тези данни трябва да се мисли за PVD. При пациенти с LHD или ХОББ такъв модел може да означава допълнително белодробно съдово ограничение.^{121,122} В популации с риск за БАХ, като тези със SSc, нормалната пикова VO_2 изключва диагнозата БАХ.¹²³

5.1.12. Дясна сърдечна катетеризация, вазореактивност, натоварване и обемно обременяване

5.1.12.1. Дясна сърдечна катетеризация

Дясната сърдечна катетеризация е златният стандарт за диагностициране и класифициране на БХ. Извършването на ДСК изисква опит и щателна методология, следваща стандартизираните протоколи. В допълнение към диагностицирането и класифицирането на БХ, клиничните показания включват хемодинамична оценка на сърцето или кандидати за LTx¹²⁴ и оценяване на вродените сърдечни шънтове. Интерпретацията на инвазивната хемодинамика трябва да се направи в контекста на клиничната картина и другите диагностични изследвания. Когато се извършва в центровете по БХ, честотата на сериозните нежелани събития (1,1%) и процедурата смъртност (0,055%) са ниски.¹²⁵ Известен тромб или тумор в ДК или ДП, наскоро имплантиран (<1 месец) пейсмейкър, механична дясна сърдечна клапа, TriClip и остра инфекция са противопоказания за ДСК; преди всяко изследване трябва да се оцени индивидуално съотношението риск:полза и да се обсъди с пациента. Най-опасното усложнение на ДСК е перфорацията на БА.

Адекватната подготовка на пациентите за ДСК има голямо значение. Придружаващите медицински състояния трябва да бъдат контролирани оптимално по време на изследването (особено контрола на артериалното налягане

Таблица 11: Хемодинамични измервания получени по време на дясна сърдечна катетеризация

Измерени променливи	Нормална стойност
Налягане в дясното предсърдие, средно (ДПН)	2–6 mmHg
Налягане в белодробната артерия, систолно (sPAP)	15–30 mmHg
Налягане в белодробната артерия, диастолично (dPAP)	4–12 mmHg
Налягане в белодробната артерия, средно (mPAP)	8–20 mmHg
Вклинено налягане в белодробната артерия, средно (PAWP)	≤15 mmHg
Сърдечен дебит (CO)	4–8 L/мин
Смесена венозна кислородна сатурация (SvO_2) ^a	65–80%
Артериална кислородна сатурация (SaO_2)	95–100%
Системно артериално налягане	120/80 mmHg
Изчислени параметри	
Белодробно-съдово съпротивление (BCC) ^b	0,3–2,0 WU
Индекс на белодробно съдово съпротивление (PVRI)	3–3,5 WU·m ²
Общо белодробно съпротивление (TPR) ^c	<3WU
Сърдечен индекс (CI)	2,5–4,0 L/min·m ²
Ударен обем (УО)	60–100 mL
Индекс на ударния обем (SVI)	33–47 mL/m ²
Белодробен артериален къмплаянс (PAC) ^d	>2,3 ml/mmHg

^a Извлича се от кръвна проба, взета от белодробната артерия; стъпаловидна оксиметрия за изключване на интракардиален шънт се препоръчва при $SvO_2 > 75\%$.

^b BCC, (mPAP–PAWP)/CO.

^c TPR, mPAP/CO.

^d PAC, УО/(sPAP–dPAP).

Таблица 12: Път на приложение, полуживот, дозировки и продължителност на приложение на препоръчаните изпитвани съединения за тестване на вазореактивност при белодробна артериална хипертония

Вещество	Път	Полуживот	Дозировка	Продължителност
Азотен окис ¹²⁹	инх.	15–30 s	10–20 p.p.m.	5–10 min ^a
Илопрост ^{130,131}	инх.	30 min	5–10 µg ^b	10–15 min ^c
Епопростенол ¹²⁹ i.v.	i.v.	3 min	2–12 ng/kg/min	10 min ^d

Inh, инхалиран; i.v., интравенозно.

^a Измерване като една стъпка в рамките на дозовия диапазон.

^b Перорална доза.

^c Измерване като една стъпка, изчакване на пълния ефект.

^d Постепенно увеличаване на интервали от 2 ng/kg/min, продължителност 10 минути на всяка стъпка.

и обемния статус). Като нулево референтно ниво се препоръчва средноторакалната линия на легнал по гръб пациент, което е на нивото на ЛП при повечето пациенти.¹²⁶

За пълна оценка на кардиопулмоналната хемодинамика всички показатели, изброени в Таблица 1, трябва да бъдат измерени или изчислени. Непълните оценки трябва да се избягват, тъй като те могат да доведат до погрешна диагноза. Като минимум трябва да се определят смесената венозна кислородна сатурация (SvO₂) и артериалната кислородна сатурация (SaO₂). Трябва да се извърши поетапна оценка на насищането с кислород при пациенти със SvO₂ >75% и винаги когато се подозира ляво-десен шънт. Сърдечният дебит (CO) трябва да се оцени с директния метод на Fick или термодилуция (средни стойности на поне три измервания). Индиректният метод на Fick се счита за по-малко надежден от термодилуцията;¹²⁷ но термодилуцията не трябва да се използва при наличие на шънтове. Белодробното съдово съпротивление ([mPAP–PAWP]/CO) трябва да се изчисли за всеки пациент. Всички измервания на налягането, включително PAWP, трябва да се извършват в края на издишването (без задържане на дишането). При пациенти с големи промени в интраторакалното налягане по време на дихателния цикъл (напр. ХОББ, затлъстяване, по време на физическо натоварване) е подходящо да се осредни поне при три до четири дихателни цикъла. Ако не може да се получи надеждна крива на PAWP или ако стойностите на PAWP са неправдоподобни, трябва да се обмисли допълнително измерване на крайното диастолично налягане на ЛК, за да се избегне погрешна класификация. Сатурациите, взети с катетър в във вклинено положение, могат да потвърдят с точност PAWP.¹²⁸

5.1.12.2. Тест за вазореактивност

Целта на теста за вазореактивност при БАХ е да се идентифицират остри вазореспондери, които могат да бъдат кандидати за лечение с високи дози калциеви антагонисти (КА). Тестуването за белодробна вазореактивност се препоръчва само при пациенти с ИБАХ, НРАН или ДРАН. Инхалаторен азотен оксид¹²⁹ или инхалаторен илопрост^{130,131} се препоръчват за вазореактивно тестване (Таблица 12). Съществуват подобни доказателства за интравенозния (i.v.) епопростенол, но поради постепенното увеличаване на дозата и повтарящите се измервания, тестуването отнема много по-дълго време и следователно е по-малко осъществимо.¹²⁹ Аденозин i.v. вече не се препоръчва поради висока честота на странични ефекти.¹³² Положителният остър отговор се дефинира като редукция на mPAP с ≥10 mmHg до достигане на абсолютна стойност ≤40 mmHg, с повишен или непроменен CO.¹²⁹ При пациенти с PH-LHD, тестуването на вазореактивността се свежда до оценка на кандидатите за сърдечна трансплантация (вж. Раз-

дел 8.1), а при пациенти с БХ в контекста на ВСБ с първоначален системно-белодробен шънт може да се извърши тест за вазореактивност, за да се направи оценка на възможностите за затваряне на дефекта (вж. Раздел 7.5).¹⁰¹

5.1.12.3. Дясна сърдечна катетеризация с натоварване

Дясната сърдечна катетеризация е златният стандарт за оценка на кардиопулмоналната хемодинамика по време на натоварване и за определяне на БХ при физическо натоварване.¹³³ Основната причина за извършване на ДСК с натоварване е изследване на пациенти с неизяснена диспнея и нормална хемодинамика в покой, за да се открие ранна PVD или левостранна сърдечна дисфункция. В допълнение, хемодинамиката при натоварване може да разкрие важна прогностична и функционална информация при пациенти с риск за БАХ и СТЕРН.^{22,134,135} За да се увеличи максимално количеството получена информация, работната ДСК може да се комбинира с CPET. Според наличните данни и опит работната ДСК не е свързана с допълнителен риск от усложнения в сравнение с ДСК в покой и CPET.¹³³

Тестове с постепенно увеличаване на натоварването (стъпаловиден или рамп протокол) с повтарящи се хемодинамични измервания предоставят най-много клинична информация за белодробната циркулация. Минимално необходимите хемодинамични променливи, измерени при всяко ниво на натоварване, включват mPAP, sPAP, диастолично PAP (dPAP), PAWP, CO, сърдечна честота и системно кръвно налягане. В допълнение, ДПН, SvO₂ и SaO₂ трябва да се измерват най-малко в покой и пиково натоварване. Общото белодробно съпротивление (TPR), БСС и сърдечният индекс (CI) трябва да се изчислят при всяко ниво на натоварване, както и артериовенозната разлика в кислорода при пиково натоварване. Наклоните на mPAP/CO и PAWP/CO също трябва да бъдат изчислени.^{136,137} При пациенти с ранна PVD, БСС може да бъде нормално или леко повишено в покой, но може да се промени по време на тренировка с рязко увеличение на mPAP, отразено от наклона на mPAP/CO >3 mmHg/L/min, докато наклонът на PAWP/CO обикновено остава <2 mmHg/L/min. Пациенти с левокамерна дисфункция, като тези с HFpEF²³ и/или динамична митрална регургитация,¹³⁸ и нормална PAWP в покой, обикновено показват рязко нарастване на mPAP и PAWP (и наклона на mPAP/CO, PAWP/CO) по време на тренировка.

Според скорошни проучвания, наклон на PAWP/CO >2 mmHg/L/min може да бъде полезен при установяване на абнормно увеличение на PAWP и следователно сърдечно ограничение при натоварване, особено при пациенти с PAWP 12–15 mmHg в покой.^{23,24,139} За диагностициране на HFpEF се препоръчва гранична стойност на PAWP >25 mmHg по време

Препоръки
Таблица 1:**Препоръки за дясна сърдечна катетеризация и вазореактивно тестване**

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Дясна сърдечна катетеризация		
Препоръчва се извършване на ДСК за потвърждаване на диагнозата БХ (особено БАХ или СТЕРН) и в подкрепа на терапевтичните решения ^{25,26}	I	B
При пациенти със съмнителна или известна БХ се препоръчва ДСК да се извършва в центрове с опитност ¹²⁵	I	C
Препоръчва се ДСК да включва пълна оценка на хемодинамиката и да се извършва при спазване на стандартизирани протоколи ^{25,26,145}	I	C
Вазореактивно тестване		
Вазореактивно тестване се препоръчва при пациенти с I/H/DPAH за откриване на тези, които могат да бъдат лекувани с високи дози КА ^{129,146}	I	B
Препоръчва се вазореактивно тестване да се извършва в РН центрове.	I	C
Положителен отговор при вазореактивно тестване се приема при намаляване на mPAP ≥ 10 mmHg до достигане на абсолютна стойност на mPAP ≤ 40 mmHg с повишен или непроменен CO ^c ¹²⁹	I	C
За извършване на вазореактивно тестване се препоръчва инхалаторен на азотен окис, инхалаторен илопрост или i.v. епопростенол ¹²⁹⁻¹³²	I	C
Вазореактивно тестване с цел идентификация на кандидати за терапия с КА не се препоръчва при пациенти с БАХ, различна от I/H/DPAH, и при БХ групи 2, 3, 4 и 5 ^{124,129}	III	C

КА, калциев антагонист; CO, сърдечен дебит; СТЕРН, хронична тромбо-емболична пулмонална хипертония; I/H/DPAH, идиопатична, наследствена, свързана с лекарства белодробна артериална хипертония; i.v., интравенозно; mPAP, средно налягане в белодробната артерия; БАХ, белодробна артериална хипертония; БХ, белодробна хипертония; ДСК, дясна сърдечна катетеризация.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Тестването трябва да се извършва и при пациенти с изходно ниво на mPAP ≤ 40 mmHg, при които са валидни същите критерии за отговор.

на упражнения в положение по гръб.¹⁶ При пациенти с белодробна болест повишеното интраторакално налягане може да допринесе за повишаване на mPAP; то се усилва по време на тренировка и може да бъде разпознато по едновременно увеличение на ДПН.¹⁴⁰ Някои хемодинамични показатели при натоварване са зависими от възрастта, като здравите възрастни индивиди показват по-стръмни наклони на mPAP/CO и PAWP/CO, отколкото здравите млади индивиди.^{9,141}

5.1.12.4. Провокация с обемно обременяване

Провокацията с обемно обременяване може да демаскира ЛК диастолна дисфункция при пациенти с PAWP ≤ 15 mmHg, но клиничен фенотип, предполагащ LHD. Повечето налични данни са извлечени от проучвания, целящи да разкрият HFrEF (повишаване на PAWP), вместо да идентифицират БХ група 2 (повишаване на PAP; вижте Раздел 8.1). Приема се, че бързата инфузия (за 5–10 min) на ~500 mL (7–10 mL/kg) физиологичен разтвор би била достатъчна за установяване на абнормно увеличение на PAWP до ≥ 18 mmHg (подсказващо HFrEF),¹⁴² въпреки че е необходимо валидиране и дълго-

срочна оценка на тези данни.¹⁴³ Няма достатъчно данни за хемодинамичния отговор при обемно обременяване при пациенти с БАХ. Скорошни данни предполагат, че пасивното повдигане на краката по време на ДСК може също да помогне за демаскиране на окултна HFrEF.¹⁴⁴

5.1.13. Генетично консултиране и тестване

Мутации в гените за БАХ са идентифицирани при фамилен БАХ, ИБАХ, БВОБ/ПКХ и БАХ свързана с анорексигени (Таблица 13).¹⁴⁸ Препоръките за скрининг оттукнатък се отнасят конкретно до пациенти с предварителна диагноза БАХ и не се отнасят за популации „в риск“, подложени на скрининг за БАХ (вж. Раздел 5.3). Всички пациенти с тези състояния трябва да бъдат информирани за вероятността за генетично заболяване и че членовете на семейството биха могли да носят мутация, която повишава риска от БАХ, което позволява скрининг и ранна диагностика.^{33,148} Дори и да не се извърши генетично изследване, членовете на семейството трябва да бъдат информирани за ранните признаци и симптоми, за да се гарантира поставяне на своевременна и подходяща диагноза.¹⁴⁸

Генетичното консултиране от подходящо обучени специалисти по БАХ или генетици трябва да се извърши преди генетично тестване, за да се отговори на сложните въпроси, свързани с пенетрантността, генетично изложените на риск членове на семейството, репродукцията, генетичната дискриминация и психосоциалните въпроси. Внимателното генетично консултиране с генетични консултанти или медицински генетици е от решаващо значение преди генетичното изследване за асимптоматични членове на семейството.¹⁴⁸

Ако фамилната мутация е известна, а незаздравеният член на семейството е с отрицателен тест за тази мутация, рискът от БАХ при това лице е същият, както за общата популация.¹⁴⁸

Много от посочените по-рядко срещани мутации имат потенциален допълнителен набор от синдромни характеристики. Те са обобщени в Таблица 13, където са представени специфична анамнеза, преглед и изследвания. Клиницистите трябва да предприемат задълбочена анамнеза и преглед, тъй като при синдромна БАХ диагнозата може да бъде пропусната, ако не се търси насочено. Например, в едно от най-големите проучвания досега, мутациите TBX4, ALK1 и ENG са представени в първите шест най-често срещани генетични находки при възрастни с предшестваща диагноза ИБАХ.¹⁴⁹ Тези констатации са потвърдени и разширени в международни генетични консорциуми при 4241 пациенти с БАХ.¹⁵⁰ Следователно е очевидно, че има или фенотипна хетерогенност на тези синдроми, или пропуснати диагностични характеристики. Тъй като се откриват все-повече гени, свързани с БАХ, ще става все по-трудно при всеки да се правят индивидуални изследвания. Следващо поколение секвениране позволи разработването на генни панели за едновременно проучване на няколко гена.¹⁵¹ Въпреки това е важно да се направи проверка на гените, включени в панела по време на тестването, тъй като наборът се променя с напредването на генетичните открития.

5.2. Диагностичен алгоритъм

При пациенти с необяснима диспнея или симптоми/признаци, пораждащи съмнение за БХ, трябва да се вземе предвид многоетапен практичен подход към диагностиката. Тази стратегия е изобразена подробно във Фигура 6 и Таблица 14. Диагностичният алгоритъм не се отнася до скрининга за специфични групи изложени на риск за БХ.

Таблица 13 Фенотипни характеристики, свързани с мутации на белодробна артериална хипертония

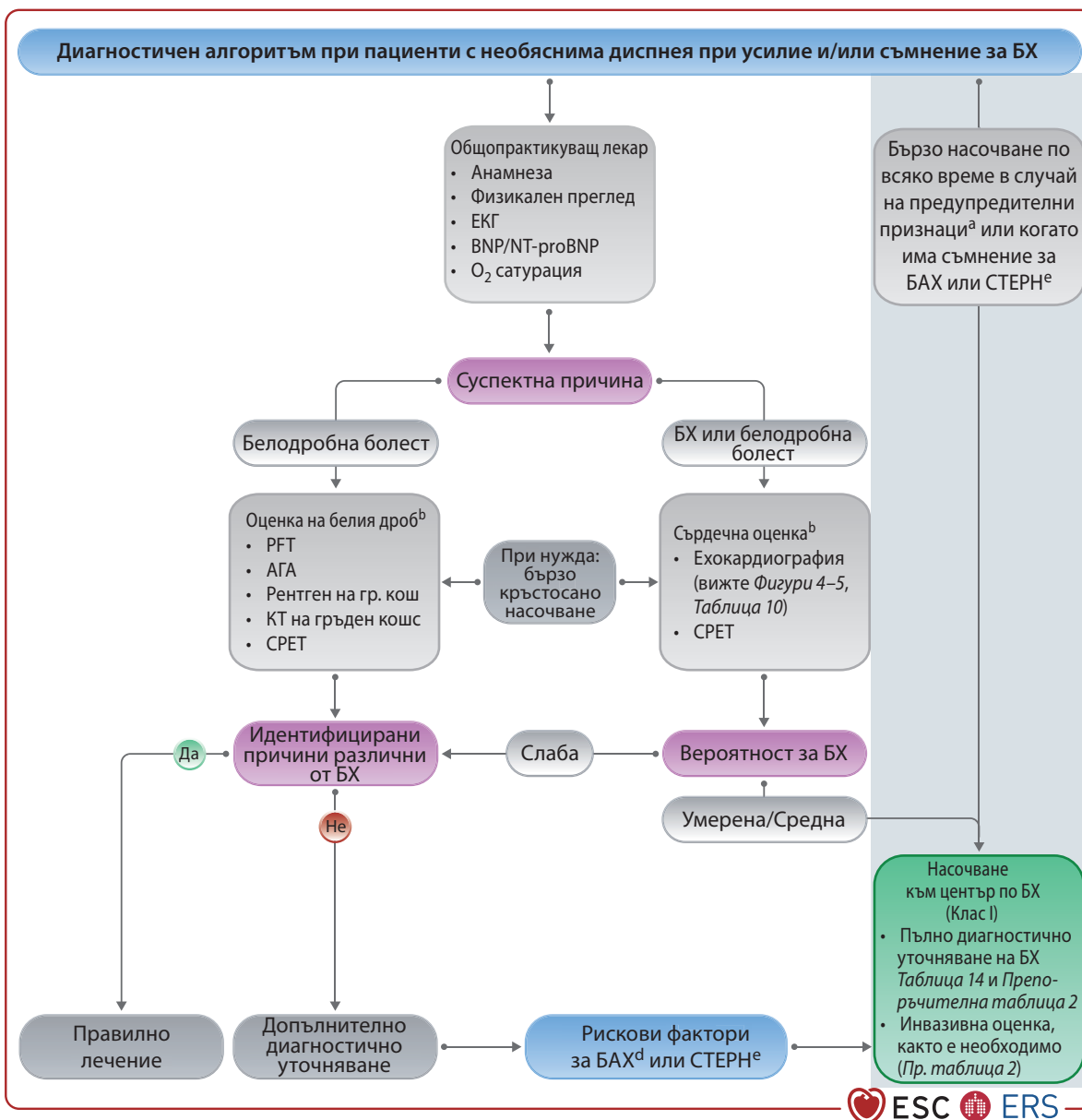
Ген	Фенотипна асоциация на белодробна хипертония	Предполагам молекуларен механизъм	Модел на унаследяване	Потенциални разграничителни клинични и физикални	Изследвания	Популации	Източници
BMPR2	характеристики	Изследвания	Популации	Източници	Няма описани специфични или диагностични клинични характеристики	Педиатрични и възрастни	152
ATP13A3		Неизвестен	Автозомно-доминантен			Възрастни	149
AQP1		Неизвестен	Автозомно-доминантен			Възрастни	149
ABCC8		Халпонедостатъчност	Автозомно-доминантен			Възрастни	153
KCNK3		Халпонедостатъчност	Автозомно-доминантен			Възрастни	154
SMAD9		Халпонедостатъчност	Автозомно-доминантен			Възрастни	155
Sox17	Наследствена и идиопатична BAX	Неизвестен	Автозомно-доминантен			Педиатрични и възрастни	149
CAV1	Наследствена и идиопатична BAX Липодистрофия	Придобита функция; доминантно негативна	Автозомно-доминантен	Недостатъчност на подкожната мастна тъкан	Нива на триглицериди и лептин на гладно	Педиатрични и (по-рядко) възрастни	156
TBX4	Наследствена и идиопатична BAX Синдром на малката патела (исхиопателарна дисплазия)	Неизвестен	Автозомно-доминантен	Пателарна аплазия Скелетни аномалии, особено таз, колене и стъпала	Рентгенови снимки на скелета: таз, колене и стъпала КТ на гръдния кош: дифузна паренхимна пулмонална болест	Възрастни	149,157
EIF2AK4	Паренхимно белодробно заболяване Бронхопулмонална дисплазия Персистираща белодробна хипертония на новороденото	Загуба на функция	Автозомно-доминантен	Барабани дистални фаланги	Редукция на DLCO КТ на гръдния кош: интерлобуларно септално удебеляване и медиастинална лимфаденопатия, центрилобуларни засенчвания тип матово стъкло	Възрастни	158
KDR	Наследствена и идиопатична BAX	Загуба на функция	Автозомно-доминантен	Няма описани специфични или диагностични клинични характеристики	Възможно намалено DLCO	Възрастни с по-късно начало	159
ENG	Наследствена и идиопатична BAX Наследствена хеморагична телеангиектазия	Неизвестен	Автозомно-доминантен	Телеангиектазии Абнормно образуване на кръвоносни съдове Висцерални артериовенозни малформации Хеморагична диатеза	Желязодифицитна анемия При изобразяване: белодробни, чернодробни, церебрални или спинални артериовенозни малформации Инвазивна ендоскопска оценка на стомашно-чревна телеангиектазия	Възрастни и деца	160
ACVRL1		Халпонедостатъчност	Автозомно-доминантен			Възрастни и деца	160
GDF2		Халпонедостатъчност	Автозомно-доминантен			Възрастни и деца	149

КТ, компютърна томография; DLCO, белодробен дифузионен капацитет за въглероден моноксид; BAX, белодробна артериална хипертония.

5.2.1. Стъпка 1 (суспекция)

Пациенти с БХ вероятно първоначално ще бъдат прегледани от доболнични лекари, главно общопрактикуващи лекари, за неспецифични симптоми. Първоначалната оценка трябва да включва изчерпателна медицинска (включително фамилна)

анамнеза, изчерпателен физикален преглед (включително измерване на кръвното налягане, сърдечна честота и пулс оксиметрия), кръвен тест за определяне на BNP/NT-proBNP и ЕКГ в покой. Тази първа стъпка може да породи суспекция за сърдечно или респираторно заболяване, причиняващо симптомите.



Фигура 6: Диагностичен алгоритъм при пациенти с необяснима диспнея и/или съмнение за белодробна хипертония.

АГА, артериален кръвно-газов анализ; BNP, мозъчен натриуретичен пептид; СРЕТ, кардиопулмонален тест с натоварване; КТ, компютърна томография; СТЕПН, хронична тромбо-емболична белодробна хипертония; ЕКГ, електрокардиограма; HIV, човешки имунодефицитен вирус; NT-proBNP, N-терминален мозъчен натриуретичен пропептид; БАХ, белодробна артериална хипертония; РЕ, белодробен емболизъм; PFT, белодробен функционален тест; БХ, белодробна хипертония; ReCo, препоръка.

^a Предупредителните признаци включват бърза прогресия на симптомите, силно намален функционален капацитет, пред-синкоп или синкоп при леко усилие, белези на дясна сърдечна недостатъчност.

^b Оценка на белия дроб и сърцето от специалист според местната практика.

^c Както е указано; КТ белодробна ангиография се препоръчва при съмнение за БХ.

^d Включва заболяване на съединителната тъкан (особено системна склероза), портална хипертония, HIV инфекция и фамилна анамнеза за БАХ.

^e Анамнеза за БЕ, постоянни интраваскуларни устройства, възпалителни заболявания на червата, есенциална тромбоцитопения, спленектомия, заместваща терапия с високи дози тиреоиден хормон и злокачествено заболяване

Таблица 14: Характерни диагностични признаци при пациенти с различни форми на белодробна хипертония

Диагностично средство	Характерни на-ходки/признаци	Група 1 (БАХ)	Група 2 (БХ свързана с левостранна сърдечна болест)	Група 3 (БХ съчета-на с белодробна болест)	Група 4 (БХ съчетана с белодробна артери-ална обструкция)
5.1.1. Клинично представяне	Клинични признаци	Различни възрасти, но могат да бъдат о засегнати предимно млади пациенти от женски пол. ^a 161 Клиничното представяне зависи от асоциираните състояния и фенотипа. вж. Раздел 5.1.1.	Предимно пациенти в напреднала възраст, преобладават жени в случаите с HFrEF. ¹⁶¹ Анамнеза и клинични находки, предполагащи LHD.	Предимно пациенти в напреднала възраст, преобладаване на мъжете. ¹⁶¹ Анамнеза и клинични находки, подсказващи белодробна болест. Често срещана анамнеза за тютюнопушене.	Варираща възраст, но възрастните мъже и жени са еднакво засегнати. Анамнеза за ВТЕ (може да настъпи СТЕРН при липса на анамнеза за ВТЕ). Рискови фактори за СТЕРН. вж. Раздел 10.1.
	Кислородни изисквания при хипоксемия	Нечести, освен при състояния с нисък DLCO или дясно-ляв шънт	Нечести	Изразена, често тежка хипоксемия при тежка БХ	Нечести, чести при тежки случаи с предимно дистални белодробни артериални оклузии
5.1.3. Рентгенография на гръдния кош		ДП/РДК/ПА размер ↑ „Окастри“ периферни съдове	Размери на ЛП/ЛК ↑ Кардиомегалия Редки случаи на конгестия (интерстициален оток/линии на Керли, алвеоларен оток, плеврален излив)	Признаци за паренхимна белодробна болест	ДП/РДК/БА размер ↑ Брой и размери на периферните съдове ↓ Понякога признаци на белодробен инфаркт
5.1.4. Тестове за белодробна функция и АГА	Спирометрия/Нарушаване на PFT и АГА	Норма или леко нарушение	Норма или леко нарушение	Патологична, причинени от подлежащото белодробно заболяване	Норма или леко нарушение
	DLCO	Нормален или леко до умерено намален (нисък DLCO при SSс-PAH, PVOD и някои фенотипове на ИБАХ)	Нормален или леко до умерено намален, особено при HFrEF	Често много нисък (очаквани <45%)	Нормален или леко до умерено намален
	Артериален кръвно-газов анализ PaO ₂ PaCO ₂	Нормален или намален Намаление	Нормален или намален Обикновено нормален	Намалено Намалено, нормално или повишено	Нормално или леко намалено
5.1.5. Ехокардиография		Признаци на БХ (повишен sPAR, увеличени ДП/ДК). Може да са налице вродени сърдечни дефекти. вж. Раздел 5.1.7.	Признаци на LHD (HFrEF, HFrEF, клапна) и БХ (повишено sPAR, увеличено ДП/ДК) вж. Раздел 8.	Признаци на ДХ (повишено sPAR, увеличени ДП/ДК) вж. Раздел 5.1.5.	Признаци на БХ (повишено sPAR, увеличени ДП/ДК) вж. Раздел 5.1.5.
5.1.6. Пулмонална сцинтиграфия	Планарна – SPECT V/Q	Нормални или съответни	Нормални или съответни	Нормални или съответни	Несъответстващи перфузионни дефекти
5.1.7. КТ на гръдния кош		Признаци на БХ или PVOD Вж.Раздел 5.1.7	Белези на LHD Белодробен едем Признаци на БХ	Признаци за паренхимна белодробна болест Признаци на БХ	Вътресъдови дефекти на изпъването, мозаична перфузия, разширени белодробни артерии, признаци за БХ
5.1.11. Кардиопулмонален тест с натоварване		Висок VE/VCO ₂ наклон Нисък P _{ET} -CO ₂ , намаляващ по време на тренировка Липса на EOv	Леко повишен VE/VCO ₂ наклон Нормален P _{ET} -CO ₂ , нарастващ по време на тренировка EOv	Леко повишен VE/VCO ₂ наклон Нормален P _{ET} -CO ₂ , нарастващ по време на тренировка EOv	Висок VE/VCO ₂ наклон Нисък P _{ET} -CO ₂ , намаляващ по време на тренировка Липса на EOv
5.1.12. Дясна сърдечна катетеризация		Прекапиларна БХ	Посткапиларна БХ	Прекапиларна БХ	Пре- (или пост-) капиларна БХ

АГА, артериален кръвно-газов анализ; КТ, компютърна томография; СТЕРН, хронична тромбоемболична белодробна хипертония; DLCO, дифузен капацитет на белите дробове за въглероден монооксид; EOv, работна осцилаторна вентилация; HFrEF, сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFrEF, сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ИБАХ, идиопатична белодробна артериална хипертония; ЛП, ляво предсърдие; LHD, болест на лявото сърце; ЛК, лява камера; БА, белодробна артерия; PaCO₂, парциално налягане на артериалния въглероден диоксид; БАХ, белодробна артериална хипертония; PaO₂, парциално налягане на артериалния кислород; PETCO₂, крайно приливно налягане на въглеродния двуокис; PFT, белодробен функционален тест; БХ, белодробна хипертония; PVOD, белодробна венооклузивна болест; ДП, дясно предсърдие; ДК, дясна камера; sPAR, систолно белодробно артериално налягане; SPECT, еднофотонна емисионна компютърна томография; SSс-PAH, белодробна артериална хипертония, свързана със системна склероза; VE/VCO₂, вентилаторен еквивалент на въглероден диоксид; V/Q, вентилация перфузия; ВТЕ, венозен тромбоемболизъм; ↓, намаление; ↑, увеличение.

^a Въпреки това, може да засегне хора от всички възрасти и полове; диагнозата при мъжете не трябва да се бави.

5.2.2. Стъпка 2 (откриване)

Втората стъпка включва класически неинвазивни изследвания на дихателната и сърдечно-съдовата система. Сред тези изследвания ехокардиографията е важна стъпка в диагностичния

Препоръки

Таблица 2: Препоръки за диагностична стратегия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Ехокардиография		
Ехокардиографията се препоръчва като неинвазивно диагностично изследване от първа линия при съмнение за БХ ^{82,84,91}	I	B
Препоръчва се да се определи ехокардиографската вероятност за БХ въз основа на абнормна TRV и наличието на други ехокардиографски признаци, предполагащи БХ (вж. Таблица 10) ^{91,92,162}	I	B
Препоръчва се поддържане на текущата граница за TRV (2,8 m/s) на ехокардиографска вероятност за БХ, съгласно актуализираната хемодинамична дефиниция ⁸⁸	I	C
На базата на вероятността за БХ оценена чрез ехокардиография, трябва да се вземат предвид допълнителни изследвания в клиничен контекст (т.е. симптоми и рискови фактори или асоциирани състояния за БАХ/СТЕРН) ⁹	IIa	B
При симптоматични пациенти с умерена ехокардиографска вероятност за БХ може да се обмисли CPET за допълнително определяне на вероятността за БХ ^{123,163}	IIb	C
Изобразяване		
Препоръчва се скintiграфия вентилация/перфузия или перфузионно белодробно сканиране при пациенти с необяснима БХ за оценка на наличието на СТЕРН ¹⁰⁵	I	C
КТ пулмонална ангиография се препоръчва при диагностично уточняване пациенти със съмнение за СТЕРН ¹⁰⁴	I	C
Препоръчват се рутинни биохимични, хематологични, имунологични изследвания, HIV тестове и функционални тестове на щитовидната жлеза при всички пациенти с БАХ, за да се идентифицират асоциирани състояния	I	C
Абдоминален ултразвук се препоръчва при скрининг за портална хипертония ¹⁶⁴	I	C
КТ на гръдния кош трябва да се има предвид при всички пациенти с БХ	IIa	C
Дигиталната субтракционна ангиография трябва да се има предвид при диагностичното уточняване на пациенти с СТЕРН	IIa	C
Други диагностични тестове		
Белодробни функционални тестове с DLCO се препоръчват при първоначалната оценка на пациенти с БХ ⁷⁸	I	C
Отворена или торакоскопска белодробна биопсия не се препоръчва при пациенти с БАХ	III	C
CPET, кардиопулмонален работен тест; КТ, компютърна томография; СТЕРН, хронична тромбоемболична белодробна хипертония; DLCO, белодробен дифузионен капацитет за въглероден монооксид; HIV, човешки имунодефицитен вирус; БАХ, белодробна артериална хипертония; БХ, белодробна хипертония; TRV, скорост на трикуспидалната регургитация		
^a Клас на препоръките.		
^b Ниво на доказателственост.		

алгоритъм (Фигура 6), тъй като определя нивото на вероятност за БХ, независимо от причината. В допълнение, това е важна стъпка в идентифицирането на други сърдечни заболявания. На базата на тази първоначална оценка, ако се идентифицират причини различни от БХ и/или в случай на ниска вероятност за БХ, пациентите трябва да бъдат лекувани по съответния начин.

5.2.3. Стъпка 3 (потвърждение)

Пациентите трябва да бъдат насочени към център по БХ за допълнителна оценка в следните ситуации: (1) когато се установи умерена/висока вероятност за БХ; (2) при наличие на рискови фактори за БАХ или анамнеза за БЕ. Трябва да се извърши цялостно изследване с цел установяване на диференциална диагноза и разграничаване на различните причини за БХ според сегашната клинична класификация. БХ центърът отговаря за извършване на инвазивна оценка в зависимост от клиничния сценарий.

По всяко време трябва да се разпознаят предупредителните знаци, тъй като те са свързани с по-лоша прогноза и изискват незабавна намеса. Тези предупредителни признаци включват: бързо развиващи се или тежки симптоми (ФК по СЗО III/IV), клинични признаци на ДК недостатъчност, синкоп, признаци на нискодебитно състояние, аритмии с лоша хемодинамична поносимост и компрометиран или влошен хемодинамичен статус (хипотония, тахикардия). Такива случаи трябва незабавно да се лекуват стационарно за първоначално диагностично уточняване в близката болница или център за БХ. Наличието на ДК дисфункция, обективизирано чрез ехокардиография, повишени нива на сърдечни биомаркери и/или хемодинамична нестабилност изискват незабавно насочване към център за БХ за спешна оценка.

Този диагностичен процес подчертава значението на достъпната осведоменост и сътрудничеството между доболничните лекари, специализираните звена и центровете за БХ. Ефективното и бързо сътрудничество между различните нива позволява по-ранна диагностика и лечение и подобрява резултатите.

5.3. Скрининг и ранно откриване

Въпреки появата на терапии за БАХ, които предотвратяват клинично влошаване^{166–168} и ефективни интервенции за СТЕРН,¹⁰² времето от появата на симптомите до поставянето на диагнозата на БХ остава >2 години,^{169,170} като повечето пациенти се представят с напреднало заболяване. Намалването на времето за диагностициране може да намали емоционалната несигурност при пациентите,¹⁷¹ да редуцира използването на здравеопазни ресурси и да даде възможност за лечение на по-ранен етап, когато терапиите могат да бъдат по-ефективни.¹⁷²

Предложен многостранен подход¹⁷² за улесняване на по-ранна диагноза включва: (1) скрининг на безсимптомни, високорискови групи (с висока честота или където диагнозата значително повлиява предлаганата интервенция), включително лица със SSс (честота: 5–19%),^{173,174} носители на BMPR2 мутация (14–42%),³³ роднини от първа линия на пациенти с HPAN,¹⁴⁸ и пациенти, подложени на оценка за чернодробна трансплантация (2–9%);¹⁷⁵ (2) ранно откриване на симптомни пациенти в рискови групи със състояние като портална хипертония,¹⁷⁶ HIV инфекция (0,5%),¹⁷⁷ и не-SSс СТБ, където по-ниската честота не подкрепя безсимптомнен скрининг при липса на симптоми; и (3) прилагане на популационни стратегии чрез прилагане на подходи за ранно откриване в клиники за проследяване на БЕ,^{178,179} клиники за задух,¹⁷² или при рискови пациенти, идентифицирани от поведението им по отношение на здравните грижи и/или предишни изследвания.¹⁸⁰

Скринингът може да се дефинира като системно прилагане на определено изследване или изследвания за идентифициране на изложени на риск асимптомни лица. Скрининговите подходи могат да се разширят и за лица, които иначе не биха потърсили медицинска помощ на базата на симптомите си, за да се улесни ранното откриване. Инструментите, използвани за скрининг за БХ, са оценени преди всичко, но не единствено при SSc, ^{172,174} и включват кръвни биомаркери (NT-proBNP), ЕКГ, ехокардиография (основно с използване на оценки на sPAP в покой, но също така и изследвания при натоварване), ¹⁸² PFTs (DLCO и съотношение форсиран витален капацитет [FVC]/DLCO) и тестове с натоварване, включително CPET (който се използва в комбинация с алгоритми за скрининг за намаляване на необходимостта от ДСК). ^{123,163}

5.3.1. Системна склероза

При SSc честотата на БАХ е 5–19%, ¹⁷⁴ с годишна заболеваемост 0,7–1,5%. ^{183–185} Доказателство за клиничната стойност на ранното откриване на БАХ при SSc са данните от скринингови програми, ¹⁸⁶ които показват по-леки нарушения в хемодинамиката и по-добра преживяемост при скринираните пациенти в сравнение с едновременно, нескринирана кохорта от същия период, ¹⁸⁷ което е сериозно основание за скрининг за БАХ при пациенти със SSc.

Диагностичната точност на ехокардиографията или други тестове използвани самостоятелно за откриване на БАХ не е достатъчна. ¹⁷³ Ето защо са проучени няколко алгоритъма за скрининг, използващи комбинация от клинични характеристики, ехокардиография, PFTs и NT-proBNP за подбиране на пациенти със SSc за ДСК (DETECT; ¹⁷³ Australian Scleroderma Interest Group [ASIG] ¹⁸⁸). Тези комбинирани подходи имат подобрена диагностична точност в сравнение с изолираното използване на ехокардиография, NT-proBNP или PFTs и са в състояние да предотвратят провеждането на ненужна ДСК и да идентифицират пациенти с mPAP 21–24 mmHg. ¹⁸⁹ Следователно, мултимодалният подход е оправдан при скрининг на пациенти със SSc за БАХ; ехокардиографската оценка трябва да следва стратегията, описана в Раздел 5.1.5.

След първоначалния скрининг, честотата, с която трябва да се извършва скрининг при безсимптомни пациенти със SSc, не е ясна. Проучване от Australian Scleroderma Study Cohort, където се препоръчва ежегоден скрининг (някои пациенти са били скринирани до 10 пъти), отбелязва, че повечето пациенти са били диагностицирани с БАХ при първоначалния си скрининг; въпреки това, тези, диагностицирани при последващ скрининг, са имали по-ниски стойности на mPAP, БСС и ФК по СЗО и по-добра преживяемост от тези, диагностицирани при първоначалния скрининг. ¹⁹⁰ Въз основа на сегашните доказателства, ежегодният скрининг за БАХ при пациенти със SSc е достатъчен. Като се имат предвид финансовите разходи и емоционалният товар, свързани с редовния скрининг, е желателно пациентите със SSc да се разделят на такива с най-висок и с най-нисък риск за БАХ. Рисковите фактори за БАХ включват: (1) клинични и демографски фактори (т.е. задух, по-голямо време-траене на оплакванията, дигитални улцерации, по-напреднала възраст и мъжки пол); и (2) резултати от изследвания (напр. положителен профил за антицентромерни антитела, лека ИББ, нисък DLCO, повишено съотношение FVC/DLCO или повишен NT-proBNP). ^{174,191} Скоросен мета-анализ показва, че намалената дигитална капилярна плътност, оценена чрез видеокапиляроскопия, или прогресията до тежък активен/късен модел на съдово засягане също е рисков фактор за БАХ. ¹⁹² В допълнение към идентифицирането на пациенти с повишен риск за БАХ,

прост модел за прогнозиране, интегриращ симптомите, DLCO и NT-proBNP, идентифицира субекти с много ниска вероятност от БАХ, които потенциално биха могли да избегнат по-нататъшно специфично изследване за БХ. ¹⁸³ Нещо повече, CPET може да помогне за идентифициране на пациенти със SSc с нисък риск да имат БАХ и по този начин да се избегне ненужна ДСК. ¹²³

Препоръките за скрининг за БАХ при SSc са създадени въз основа на ключов описателен въпрос 3 (Допълнителни Данни, Раздел 5.2).

5.3.2. Носители на BMPR2 мутация

В нарастващия списък от гени, за които е известно, че са свързани с БАХ, опитът е до голяма степен ограничен до носители на BMPR2 мутация, които носят ~20% доживотен риск за развитие на БАХ, с по-висока пенетрантност при жените носители (42%) в сравнение с мъжете носители (14 %). ^{33,148,193} До този момент няма приета стратегия за скрининг за оценка на БАХ при носители на BMPR2 мутация. Понастоящем, въз основа на експертен консенсус, на безсимптомни роднини, които са с позитивен скрининг за причиняващи БАХ мутации, често се предлага ежегодна скринингова ехокардиография. ^{25,26} Проучването DELPHI-2, в което са скринирани проспективно носители и роднини, наскоро показва за 47 ± 27 месеца установяване на БАХ 9,1%, като 2/55 са диагностицирани в началото и 3/55 по време на проследяването; това се равнява на годишна честота 2,3%. ³³ Алгоритъмът за скрининг включва ЕКГ, NT-proBNP, DLCO, ехокардиография, CPET и по преценка ДСК; но нито един от случаите не би бил открит само с ехокардиография. Скрининговите програми трябва да възприемат мултимодален подход, въпреки че оптималната стратегия и периодът на скрининг остават недефинирани и има нужда от многонационално, многоцентрово проучване.

5.3.3. Портална хипертония

Смята се, че 1–2% от пациентите с чернодробно заболяване и портална хипертония развиват PoPH, ^{176,194} което е от особено значение при пациенти, при които се обмисля трансюгуларен портосистемен шънт или чернодробна трансплантация. При такива пациенти се препоръчва ехокардиография като скрининг за БАХ, дори при липса на симптоми. Чрез използване на ехокардиография, sPAP може да се измери при ~80% от пациентите с портална хипертония, което подпомага решението за извършване на ДСК. При пациенти, оценявани за чернодробна трансплантация, едно проучване е показало, че sPAP от >50 mmHg има 97% чувствителност и 77% специфичност за откриване на умерена до тежка БАХ. ¹⁹⁵ Други изследователи препоръчват ДСК, когато sPAP е >38 mmHg. ¹⁹⁶ При скрининг за PoPH се препоръчва да се оцени ехокардиографската вероятност за БХ (вж. Раздел 5.1.5). В съгласие с Международното дружество по трансплантация на черен дроб, при пациенти очакващи чернодробна трансплантация се препоръчва да се преоценяват ежегодно за БАХ, въпреки че оптималният интервал остава неясен. ¹⁷⁵

5.3.4. Белодробен емболизъм

Хроничната тромбоемболична белодробна хипертония е рядко и недостатъчно диагностицирано усложнение на острия БЕ. ¹¹² Докладваната кумулативна честота на СТЕРН след остър, симптоматичен БЕ варира в диапазона 0,1–11,8%, в зависимост от изследваната група. ^{112,178,197–199} Систематичен преглед и един мета-анализ съобщават за честота на СТЕРН от 0,6% при всички пациенти с остър БЕ, 3,2% при оцелелите и 2,8% при оцелелите

без значими коморбидности.¹⁷⁸ Многоцентрово, обсервационно скринингово проучване съобщава за честота на СТЕРН от 3,7/1000 пациентогодини и 2-годишна кумулативна честота 0,79% след остър РЕ.²⁰⁰ Скорашно проспективно обсервационно проучване (FOCUS, Follow-up After Acute Pulmonary Embolism) показва кумулативна 2-годишна честота 2,3% и 16,0% съответно за СТЕРН и увреждане след-БЕ, като и двете са свързани с по-висок риск за рехоспитализация и смърт.²⁰¹ Поради недостатъчна осведоменост, при някои пациенти диагнозата СТЕРН може да се постави със закъснение, тъй като те могат първоначално да бъдат погрешно класифицирани като остър БЕ.¹¹² В този контекст настоящите насоки не препоръчват рутинно проследяване на пациенти с БЕ чрез методи за образна диагностика на белодробното съдово дърво, но предлагат оценка на оценка на първоначалното образно изследване, използвано за диагностициране на острия БЕ за признаци на СТЕРН. Ехокардиографията е предпочитаният диагностичен тест от първа линия при пациенти със съмнение за СТЕРН.¹⁰³

До 50% от пациентите имат персистиращи перфузионни дефекти след остър БЕ; въпреки това, клиничното значение е неясно.²⁰²⁻²⁰⁴ Всички пациенти, при които симптомите могат да се дължат на посттромботични отлагания в белодробните артерии, се считат за пациенти със СТЕРД, с или без БХ.⁵⁴ Докато персистиращата диспнея е често срещана след остра БЕ,²⁰⁵ честотата на СТЕРД без БХ е неизвестна и изисква допълнително проучване (вж. Раздел 10.1). Проучване, изследващо скрининга за СТЕРН след остър БЕ с помощта на ехокардиография, е идентифицирало малък брой допълнително диагностицирани СТЕРН при безсимптомни пациенти.²⁰⁶ Според сегашните препоръки за БЕ при асимптомни пациенти с рискови фактори за СТЕРН след 3-6 месеца проследяване може да се вземе предвид допълнителна диагностична оценка.^{103,207} Подходите за ранно откриване на СТЕРН след остър БЕ се основават на идентификация на пациентите с повишен риск.²⁰⁸ При пациенти с персистираща или новопоявила се диспнея след БЕ, неинвазивните подходи използват ехокардиография за оценка на БХ и изобразителни методи за оценка на персистиращи перфузионни дефекти. Съществуват ограничени данни за стратегии, използващи ДКТ, КТ белодробна субтракция с йодно картографиран или перфузионно изобразяване чрез 3D MR. Системите за оценяване, включително Leiden СТЕРН rule-out criteria,^{206,209} могат да бъдат използвани за основа на диагностичните стратегии. Кардиопулмоналният тест с натоварване може да идентифицира характерни особености на ограничения физически капацитет поради PVD или да посочи алтернативна диагноза. Оптималното време за оценка на симптомите с цел подпомагане на ранното откриване на СТЕРН може да бъде 3-6 месеца след остър БЕ, което съвпада с рутинната преоценка на лечението с антикоагуланти, но може да е не-обходима и по-ранна оценка при изразена симптоматика или влошаване на пациента.^{54,103}

Препоръки

Таблица 3: Препоръки за скрининг и подобро откриване на белодробна артериална хипертония и хронична тромбоемболична белодробна хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Системна склероза		
При пациенти със SSc се препоръчва ежегодна оценка на риска от БАХ ^{183,186}	I	B

Продължава

Продължение

При възрастни пациенти със SSc с продължителност на заболяването >3 години, FVC ≥40% и DLCO 60% за идентифициране на безсимптомни пациенти с БАХ се препоръчва алгоритъмът DETECT ^{173,186}	I	B
При пациенти със SSc, при които задухът остава необясним след неинвазивна оценка, се препоръчва ДСК за изключване на БАХ ¹⁸⁵⁻¹⁸⁷	I	C
Оценка на риска за БАХ на базата на оценка на степента на задух в комбинация с ехокардиография или PFTs и BNP/NT-proBNP трябва да се вземе предвид при пациенти със SSc ^{172,173,186,188,190}	IIa	B
Политики за оценка на риска за БАХ трябва да се обмислят в болници, които лекуват пациенти със SSc	IIa	C
При симптоматични пациенти със SSc може да се обмисли ехокардиография с натоварване или CPET, или CMR с цел подпомагане на решенията за извършване на ДСК	IIb	C
При пациенти със СТБ с припокриващи се характеристики на SSc може да се обмисли ежегодна оценка на риска за БАХ	IIb	C
СТЕРН/СТЕРД		
При пациенти с персистираща или новопоявила се диспнея или лимитиран физически капацитет след БЕ се препоръчва допълнителна диагностична оценка за СТЕРН/СТЕРД ¹⁰³	I	C
За симптомни пациенти с несъответстващи перфузионни белодробни дефекти след 3-месечна антикоагулация за остър БЕ се препоръчва насочване към център по БХ/СТЕРН след като се вземат предвид резултатите от ехокардиографията, BNP/NT-proBNP и/или CPET ^{203,206}	I	C
Други		
Препоръчва се консултиране относно риска за БАХ и годишен скрининг при лица с положителен тест за причиняващи БАХ мутации и при роднини от първа степен на пациенти с НРАН ³³	I	B
При пациенти, показани за чернодробна трансплантация, ехокардиографията се препоръчва като скринингов тест за БХ	I	C
Допълнителни изследвания (ехокардиография, BNP/NT-proBNP, PFTs и/или CPET) трябва да се вземат предвид при симптомни пациенти със СТБ, портална хипертония или HIV като скрининг за БАХ ¹⁷²	IIa	B

BNP, мозъчен натриуретичен пептид; CMR, сърдечен магнитен резонанс; CPET, кардиопулмонален тест с натоварване; СТБ, съединително-тъканна болест; СТЕРД, хронична тромбоемболична белодробна болест; СТЕРН, хронична тромбоемболична белодробна хипертония; DLCO, белодробен дифузионен капацитет за въглероден монооксид; FVC, форсиран витален капацитет; HIV, човешки имунодефицитен вирус; НРАН, наследствена белодробна артериална хипертония; NT-proBNP, N-терминален мозъчен натриуретичен пропептид; БАХ, белодробна артериална хипертония; РЕ, белодробен емболизъм; PFT, белодробен функционален тест; БХ, белодробна хипертония; ДСК, дясна сърдечна катетеризация; SSc, системна склероза.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

6. Белодробна артериална хипертония (група 1)

6.1. Клинична характеристика

Симптомите на БАХ са неспецифични и са свързани главно с прогресираща ДК дисфункция (вижте Раздел 5.1.1) като последица от прогресивна белодробна васкулопатия (Фигура 7). Клиничната изява на БАХ може да бъде модифицирана

от заболявания, които са свързани с БАХ, както и от придружаващи заболявания. По-подробни описания на отделните подгрупи БАХ са дадени в Раздел 7.

6.2. Тежест и оценка на риска

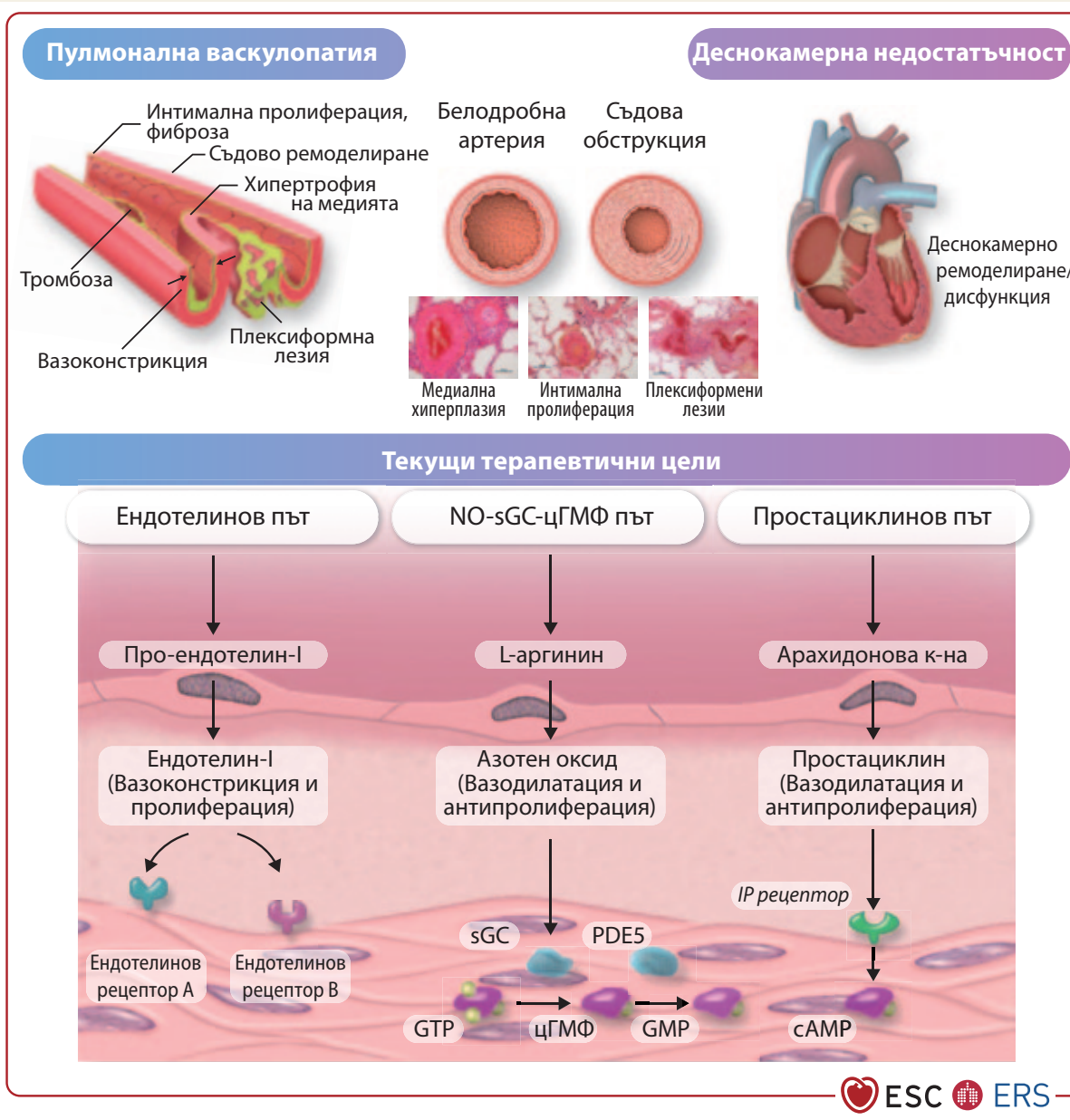
6.2.1. Клинични параметри

Клиничната оценка е ключова част от оценката на пациенти с БАХ, тъй като предоставя ценна информация за определяне на тежестта на заболяването, наличието на подобрение, влошаване или стабилност. При проследяването – промени във ФК по СЗО (Таблица 15), епизоди на гръдна болка, аритмии, хемоптиза, синкоп и признаци на дясна СН – осигуряват важна информация. Физикалният преглед трябва да оцени

сърдечната честота, ритъма, артериалното налягане, цианозата, разширените югуларни вени, отоците, асцитата и плевралните изливи. ФК по СЗО е един от най-силните предиктори за преживяемост, както при диагностициране, така и при проследяване,^{210–212} а влошаването на ФК по СЗО е един от най-тревожните индикатори за прогресиране на заболяването, което трябва да предизвика допълнителни изследвания за идентифициране на причината/ите за клинично влошаване.^{210,213,214}

6.2.2. Образни методи

Образната диагностика на сърцето играе съществена роля при проследяването на пациенти с БАХ. Предложени са няколко ехокардиографски и cMRI параметри за мониторира-



Фигура 7: Патофизиология и съвременни терапевтични цели при белодробна артериална хипертония (група 1).

cAMP, цикличен аденозин монофосфат; (c)GMP, (цикличен) гуанозин монофосфат; GTP, гуанозин-5'-трифосфат; IP, простациклин I2 рецептор; NO, азотен оксид; PDE5, фосфодиестераза 5; sGC, разтворима гуанилат-циклаза.

не на функцията на ДК в хода на БАХ. Таблица S2 предоставя списък с параметри от образните изследвания и относителни гранични стойности, свързани с повишен и намален риск от нежелани събития.

6.2.2.1. Ехокардиография

Ехокардиографията е широко разпространен образен метод и се извършва лесно до леглото на пациента. От решаващо значение е да се предприеме висококачествена ехокардиографска оценка от специалисти по БХ, за да се намали вариативността при наблюдателя и между наблюдателите. Трябва да се отбележи, че изчисленият sPAR в покой не е прогностичен и не е от значение за вземането на терапевтични решения.^{212,215,216} Увеличаването на sPAR не отразява непременно прогресия на заболяването, а намаляването на sPAR не е непременно израз на подобрение.

Въпреки сложната геометрия на дясното сърце, ехокардиографските сурогати на истинските размери на дясното сърце, които включват описание на площта на ДК и ДП и индекса на ЛК ексцентричност, предоставят полезна клинична информация при БАХ.^{217,218} Деснокамерната дисфункция може да бъде оценена чрез измерване на промяната на фракционната площ, TAPSE, тъканен доплер и 2D проследяване на миокардния стрейн и запис на движението на свободната стена на ДК, които представляват изоволуметрични индекси и индекси на индуцираната от натоварването помпена недостатъчност на ДК във фазата на изтласкване.^{219–224} Основанията за докладваните измервания са силни, тъй като показателите на систолната функция на ДК оценяват адаптирането на ДК контрактилитет към повишеното следнатоварване, а увеличените размери на дясното сърце и дилатацията на долната празна вена отразяват недостатъчност на този механизъм, следователно маладаптация.²²⁵ Оценката на наличието на перикарден излив и степенуването на трикуспидалната регургитация (ТР) дават допълнителна информация за обременяването на ДК и имат прогностично значение при тези пациенти.^{218,226–228} Всички тези променливи показатели са физиологично взаимозависими и в комбинация те осигуряват допълнителна прогностична информация, по-голяма от единичните измервания.²²³

Ехокардиографията дава също възможност за измерване на комбинирани параметри, като съотношението TAPSE/sPAR, което е тясно свързано с куплирането ДК-БА и има предиктивна стойност.^{96,97} Ехокардиографските измервания на размерите на ДК и ДП, комбинирани с индекса на ЛК ексцентричност, са от решаващо значение за оценка на обратното ремоделиране на ДК като нов маркер за ефикасността на лечението.^{220,229} Триизмерната ехокардиография може да осигури по-добра оценка от стандартната 2D оценка, но има съобщения за подценяване на обемите и фракцията на изтласкване, а някои техническите проблеми все още не са разрешени.²³⁰

6.2.2.2. Сърдечен магнитен резонанс

Ролята на cMRI при оценката на пациенти с БАХ е изследвана в няколко проучвания, а обемите на ДК, ДКИФ и УО са основни прогностични детерминанти при БАХ.^{225,231–236} При пациенти с БАХ първоначалните измервания от cMRI добавят прогностична стойност към текущите рискови скорове.^{231,232} В допълнение, оценката на риска след 1 година проследяване на базата на cMRI е поне еквивалентна на оценката на риска на базата на ДСК.²³⁷ Променливите за оценка на риска при cMRI на базата на наличните данни в

Таблица 15: Класификация на Световната здравна организация за функционалното състояние на пациенти с белодробна хипертония

Клас	Описание ^a
ФК по СЗО I	Пациенти с БХ, но без ограничение на физическата активност. Обикновената физическа активност не причинява прекомерна диспнея или умора, гръдна болка при пресинкоп.
ФК по СЗО II	Пациенти с БХ, водеща до леко ограничение на физическата активност. Без оплаквания в покой. Обикновената физическа активност причинява прекомерна диспнея или умора, гръдна болка или пресинкоп.
ФК по СЗО III	Пациенти с БХ, която води до изразено ограничение на физическата активност. Без оплаквания в покой. По-малка от обичайната активност причинява прекомерна диспнея или умора, болка в гърдите или почти синкоп.
ФК по СЗО IV	Пациенти с БХ с неспособност за извършване на физическа активност без поява на симптоми. Тези пациенти проявяват признаци на дясна СН. Диспнея и/или умора може да са налице дори и в покой. Дискомфортът се увеличава от всякаква физическа активност.

БХ, белодробна хипертония; ФК по СЗО, функционален клас по Световната здравна организация.

^a Функционална класификация на БХ, модифицирана по функционалната класификация на Нюйоркската сърдечна асоциация според Световната здравна организация 1998.¹⁴⁷

литература са включени в Таблица 16.^{117,225,231–235,237} Праговите стойности на индекса на ударния обем (SVI) се основават на консенсус от литературата;²³⁸ промяна от 10 mL в УО (краен диастоличен обем на ЛК - краен систолен обем на ЛК) по време на проследяването се счита за клинично значима.²³⁹ Ползата от cMRI при проследяването на пациентите е доказана в няколко проучвания, а cMRI позволява мониториране на ефектите от лечението и адаптиране на терапевтичните стратегии своевременно, за да се предотврати клиничен неуспех.^{240–242}

6.2.3. Хемодинамика

Кардиопулмоналната хемодинамика, оценена чрез ДСК, осигурява важна прогностична информация, както по време на диагностицирането, така и при проследяването.^{129,212,213,216,238,243–248} Наличните в момента инструменти за стратификация на риска включват хемодинамични променливи с прогностична стойност: ДПН и БСС в рисковите модели REVEAL^{213,249,250} и ДПН, CI и SvO₂ в таблицата на ЕКД/ЕРД за стратификация на риска.^{25,26} mPAR носи недостатъчна прогностична информация, освен при остри респондери при вазореактивен тест.¹²⁹ Скорошно проучване във Франция, което комбинира клинични и хемодинамични параметри, установи, че ФК по СЗО, 6MWD, ДПН и SVI (но не УО и SvO₂) имат независима предиктивна стойност.²³⁸

За прецизиране на таблицата за стратификация на риска (Таблица 16), бяха добавени критерии за SVI с прагови стойности >38 mL/m² и <31 mL/m², за определяне съответно на нискорисков и високорисков статус.²³⁸

Оптималният срок за провеждане на контролна ДСК не е определен. Докато в някои центрове се извършва контролна инвазивна оценка през определен интервал, в други тя се извършва според клиничните показания и няма доказателства, че някоя от тези стратегии води до по-добри резултати (Таблица 17).

Таблица 16: Цялостна оценка на риска при белодробна артериална хипертония (трислоен модел)

Детерминанти на прогнозата (изчислена 1-годишна смъртност)	Нисък риск (<5%)	Умерен риск (5–20%)	Висок риск (>20%)
Клинично наблюдение и модифицируеми променливи			
Признаци на дясно СН	Няма	Няма	Има
Прогресия на симптомите и клиничните прояви	Не	Бавна	Бърза
Синкопи	Не	Редки ^a	Повтарящи се ^b
ФК по СЗО	I, II	III	IV
6MWD ^c	>440 m	165–440 m	<165 m
CPET	Пиков $\dot{V}O_2$ >15 mL/min/kg (>65% пред.) VE/ $\dot{V}CO_2$ наклон <36	Peak $\dot{V}O_2$ 11–15 mL/min/kg (35–65% пред.) VE/ $\dot{V}CO_2$ наклон 36–44	Пиков $\dot{V}O_2$ <11 mL/min/kg (<35% пред.) VE/ $\dot{V}CO_2$ наклон >44
Биомаркери: BNP или 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
Ехокардиография	RA area <18 cm ² TAPSE/sPAP 0.32 mm/mmHg Няма перикарден излив	ДП площ 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg Минимален перикарден излив	RA area >26 cm ² TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Умерен или голям перикарден излив
cMRI ^e	ДКИФ >54% SVI >40 mL/m ² RVESVI <42 mL/m ²	ДКИФ 37–54% SVI 26–40 mL/m ² RVESVI 42–54 mL/m ²	ДКИФ <37% SVI <26 mL/m ² RVESVI >54 mL/m ²
Хемодинамика	ДПН <8 mmHg CI ≥2.5 L/min/m ² SVI >38 mL/m ² SvO ₂ >65%	ДПН 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m ² SVI 31–38 mL/m ² SvO ₂ 60–65%	ДПН >14 mmHg CI <2.0 L/min/m ² SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <60%

6MWD, извървяно разстояние в 6-минутния тест с ходене; BNP, мозъчен натриуретичен пептид; CI, сърдечен индекс; cMRI, сърдечен магнитен резонанс; CPET, кардиопулмонален тест с натоварване; CH, сърдечна недостатъчност; NT-proBNP, N-терминален мозъчен натриуретичен пропептид; BAX, белодробна артериална хипертония; пред., предсказване; ДП, дясно предсърдие; ДПН, деснопредсърдно налягане; sPAP, систолно налягане в белодробната артерия; SvO₂, смесена венозна кислородна сатурация; RVESVI, индекс на деснокамерния теледиастолен обем; ДКИФ, деснокамерна изтласкваща фракция; SVI, индекс на ударния обем; TAPSE, систолна екскурзия на равнината на трикуспидалния пръстен; VE/ $\dot{V}CO_2$, вентилаторни еквиваленти на въглеродния диоксид; $\dot{V}O_2$, кислородна консумация; ФК по СЗО, функционален клас по Световната здравна организация.

^a Редки синкопи по време на тежко физическо натоварване или рядък ортостатичен синкоп при стабилен пациент.

^b Повтарящи се епизоди на синкоп дори при малка или редовна физическа активност.

^c Обърнете внимание, че 6MWD зависи от възрастта, височината и тежестта на съпътстващите заболявания.

^d С цел хармонизация с четиристийния модел, показан в Таблица 18, праговите стойности на BNP и NT-proBNP са актуализирани спрямо версия 2015 г. на базата на данни от регистъра REVEAL, като трябва да се има предвид, че европейските валидации проучвания са използвали оригиналните прагови стойности.^{274,292,293,295,296,302}

^e cMRI параметри, адаптирани от Раздел 6.2.2.2.

6.2.4. Физически капацитет

6-минутният тест с ходене (6MWT) е най-широко използваната работна проба в центровете по БХ. 6MWT е лесен за изпълнение, евтин и познат на пациенти, здравни специалисти и лекарствени агенции като важна и валидирана променлива при БХ. Както всички изследвания при БХ, резултатите от 6MWT трябва винаги да се интерпретират в клиничен контекст. 6MWD се влияе от фактори като пол, възраст, височина, тегло, съпътстващи заболявания, нужда от кислород, крива на обучение и мотивация. Резултатите от теста обикновено се представят в абсолютно разстояние (метри), а не като процент от предвидените стойности. Промяната в 6MWD е един от най-често използваните параметри в клиничните проучвания при БХ като първична крайна точка, ключова вторична крайна точка или компонент на клиничното влошаване.²⁵¹ Скорошно изследване показва, че най-добрите абсолютни прагови стойности за 1-годишна смъртност и 1-годишна преживяемост са 165 m и съответно 440 m.²⁵² Подобриенето на 6MWD има по-малка прогностична стойност от влошаването по отношение на ключовите клинични резултати (смъртност и преживяемост).^{250,252,253} Тези резултати са в съответствие с наблюденията от клинични изпитвания

и регистри;^{254,255} но няма единен праг, който да се прилага при всички пациенти.²⁵⁶ Някои проучвания сочат също, че добавянето на SaO₂, измерено чрез пулсова оксиметрия и отговорът на сърдечната честота, могат да подобрят прогностичната стойност.^{246,257} Хипоксемията наблюдавана по време на 6MWT е свързана с по-лоша преживяемост, но тези данни все още не са потвърдени в големи многоцентрови проучвания.

Тестът с ходене с постепенно увеличаване на натоварването (ISWT) е алтернативен максимален тест за оценка на пациенти с БХ. ISWT има потенциално предимство пред 6MWT, тъй като липсва „таванен ефект“; освен това, той представлява лесен за изпълнение полев тест за разлика от CPET. Въпреки това, опитът с ISWT при БХ към момента е ограничен.²⁵⁸

Кардиопулмоналният тест с натоварване е неинвазивен метод за оценка на функционалния капацитет и физическото ограничение. Обикновено се извършва като максимален работен тест и е безопасен дори при пациенти със силно ограничен физически капацитет.^{259,260} Повечето центрове за БХ използват рамп протокол с постепенно увеличаване на натоварването, въпреки че този тест все още не е стандартизи-

Таблица 17: Предложени изследвания и срокове за проследяване на пациенти с белодробна артериална хипертония

	Изходно	3-6 месеца след промяна на терапията ^a	Всеки 3-6 месеца при стабилни пациенти ^a	В случай на клинично влошаване
Медицинска оценка (включително ФК по СЗО)				
6MWT				
Кръвни изследвания (включително NT-proBNP) ^{b,c}				
ЕКГ				
Ехокардиография или сMRI				
АГА или пулсова оксиметрия ^d				
Специфичен за заболяването HR-QoL				
CPET				
ДСК				

6MWT, извървяно разстояние в 6-минутния тест с ходене; АГА, артериален кръвно-газов анализ; АЛАТ, аланин аминотрансфераза; АСАТ, аспартат аминотрансфераза; BNP, мозъчен натриуретичен пептид; сMRI, сърдечен магнитен резонанс; CPET, кардиопулмонален тест с натоварване; ECG, електрокардиограма; HR-QoL, свързано със здравето качество на живот; INR, международно нормализирано отношение; NT-proBNP, N-терминален мозъчен натриуретичен пропептид; БАХ, белодробна артериална хипертония; ДСК, дясна сърдечна катетеризация; ТСХ, тиреоид стимулиращ хормон; ФК по СЗО, функционален клас по Световната здравна организация.

Зелено: е показан; жълто: трябва да се има предвид; оранжево: може да се има предвид.

^a Интервалите трябва да се съобразят с нуждите на пациента, етиологията на БАХ, рисковата категория, демографските данни и коморбидностите.

^b Основните лабораторни изследвания включват кръвна картина, INR (при пациенти, получаващи антагонисти на витамин К), серумен креатинин, натрий, калий, АСАТ/АЛАТ, билирубин и BNP/NT-proBNP.

^c Разширени лабораторни изследвания (напр. ТСХ, тропонин, пикочна киселина, железен статус и др.) според клиничните обстоятелства.

^d АГА трябва да се извърши първоначално, но при проследяването при стабилни пациенти може да се замени с пулсова оксиметрия.

ран за тази популация пациенти. Налице са достатъчно данни за прогностичната стойност на пиковата VO_2 и VE/VCO_2 от три проучвания, всички с достатъчна статистическа сила за мултивариантен анализ.^{261–263} Когато се комбинира със SVI, пиковата VO_2 предоставя полезна информация за допълнителна стратификация на пациенти в БАХ с междинен риск.²⁶⁴ Въпреки това, добавената стойност на CPET на фона на използваните чести клинични и хемодинамични променливи остава до голяма степен неизследвана.

6.2.5. Биохимични маркери

Бяха положени значителни усилия за идентифициране на допълнителни биомаркери на PVD, насочени към прогнозната,^{265–272} диагнозата и диференцирането на подтипове БХ,^{270,273–276} а също и отговорът при лечение на БАХ.²⁶⁶ Новоткрити протеини, свързани с БАХ и съдовото ремоделиране, включват костни морфогенетични протеини 9 и 10 и транслационно контролиран туморен протеин.^{270,277,278} Протеомният скрининг при ИБАХ и НРАН доведе до идентификация на мултимаркерен панел с прогностична информация като допълнение към рисковия скор REVEAL.²⁷¹ Друго проучване установи, че ранното развитие на SSc-свързана БАХ (РАН-SSc) може да бъде прогнозирано от високи циркулиращи нива на СХ-С мотивен хемокин 4 при пациенти със SSc.²⁷⁶ Въпреки това, нито един от тези биомаркери не е въведен в клиничната практика.

Така начин BNP и NT-proBNP остават единствените биомаркери използвани рутинно в клиничната практика в центровете за БХ, корелиращи с миокардния стрес и осигуряващи прогностична информация.²⁷⁹ Мозъчният натриуретичен пептид и NT-proBNP не са специфични за БХ, тъй като могат да бъдат повишени при други форми на сърдечни заболя-

вания и показват голяма вариабилност. Предложените порогови стойности на BNP (<50, 50–300 и >300 ng/L) и NT-proBNP (<300, 300–1400 и >1400 ng/L) за нисък, умерен и съответно висок риск в модела за оценка на риска на ЕКД/ЕРД изходно и по време на проследяването предсказват дългосрочния изход и могат да се използват за прогнозиране на отговора към лечението.²⁶⁶ Прецизирани прагови стойности за BNP (<50, 50–199, 200–800 и >800 ng/L) и съответно NT-pro-BNP (<300, 300–649, 650–1100 и >1100 ng/L) за нисък, умерено-нисък, умерено-висок и висок риск, бяха въведени като част от четиристойния модел за оценка на риска (вижте Раздел 6.2.7).²⁸⁰

6.2.6. Докладвани от пациента измервания на резултата

Докладвани от пациента измервания на резултата (PROM) е терминът за здравни резултати, които са „самоотчетени“ от пациента. Те включват преживяванията на пациента във връзка с БХ и въздействието на заболяването върху него и лицата, които се грижат за него, включително симптоматични, интелектуални, психосоциални, духовни и целеворазориентираните измервания на заболяването и лечението му. Въпреки напредъка в лечението и подобряването на преживяемостта, пациентите с БАХ имат множество неспецифични, но инвалидиращи симптоми, които влияят на свързано със здравето качество на живот (HR-QoL).^{281,282}

Докладваните от пациентите измерители на резултата остават недостатъчно използвана мярка за резултат. Инструментите, валидирани при пациенти с БАХ, трябва да се използват за оценка на HR-QoL^{282,283} при конкретния пациент. Разчита се на генерични PROM, които са изследвани при пациенти с БАХ, но може да нямат достатъчна чувствителност

Таблица 18: Променливи, използвани за изчисляване на опростения инструмент за оценка на четиристойния риск

Прогностични детерминанти	Нисък риск	Умерено-нисък риск	Умерено-висок риск	Висок риск
Начислени точки	1	2	3	4
ФК по СЗО	I или IIa	-	III	IV
6MWD, m	>440	320–440	165–319	<165
BNP или NT-proBNP, ^a ng/L	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	>800 >1100

6MWD, извървяно разстояние в 6-минутния тест с ходене; BNP, мозъчен натриуретичен пептид; NT-proBNP, N-терминален мозъчен натриуретичен пропептид; СЗО-ФК, Функционален клас по СЗО.

Рискът се изчислява, като сумата от всички оценки се разделя на броя на променливите и се закръгля към следващото цяло число.

^a СЗО-ФК I и II получават 1 точка, тъй като и двете са свързани с добра дългосрочна преживяемост.

за откриване на промени в БАХ.^{284,285} Ето защо са разработени и валидирани редица БХ-специфични инструменти за HR-QoL (напр. Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review [CAMPHOR],²⁸⁶ emPHasis-10,^{282,287} Living with Pulmonary Hypertension,²⁸⁸ и Pulmonary Arterial Hypertension – Symptoms and Impact [PAH-SYMPACT]).²⁸⁹ Тези специфични за заболяването PROMs проследяват функционалния статус, клиничното влошаване и прогнозата при БАХ и са по-чувствителни към разликите в рисковия статус, отколкото генеричните PROMs.^{290,291} В допълнение, скоростите за HR-QoL осигуряват независима прогностична информация.²⁸⁷

6.2.7. Цялостна прогностична оценка, оценка на риска и цели на лечението

В препоръките на ЕКД/ЕРД от 2015 г. за диагностика и лечение на БХ оценката на риска се основава на мултипараметричен подход, като се използва трислойен модел за класифициране на пациентите в групи с нисък, умерен или висок риск за смърт. Тези групи са базирани на изчислени стойности на 1-годишна смъртност, съответно <5%, 5–10% и >10%.^{25,26} Оттогава насам обаче данните от регистри показват, че наблюдаваните 1-годишни нива на смъртност в групите с умерен и висок риск понякога по-високи от прогнозираните (т.е. до 20% в групата със среден риск и >20% в групата с висок риск). Тези стойности съответно бяха актуализирани в ревидирания трислойен модел за оценка риска (Таблица 16).^{292–294}

Няколко съкратени варианта на модела за рискова стратификация на ЕКД/ЕРД от 2015 г. бяха въведени и независимо валидирани с помощта на Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry (SPAHR),²⁹² the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated therapies for PH (COMPERA)²⁹³ и the French PH Registry (FPHR).²⁹⁵ Други инструменти за стратификация на риска са разработени от американския REVEAL, включително скорът за оценка на риска REVEAL 2.0 и съкратената версия (REVEAL Lite 2).^{249,296} Във всички тези проучвания, ФК по СЗО, 6MWD, и BNP/NT-proBNP се очертават като променливите с най-висока предиктивна стойност.

Основното ограничение на трислойния модел за оценка на риска на ЕКД/ЕРД от 2015 г. е, че 60–70% от пациентите се класифицират като умерен риск.^{274,293–295,297–303} Беше предложен опит за подразделяне на групата с междинен риск чрез използване на модифициран среден резултат в уравнението SPAHR (с нисък-умерен 1,5–1,99 и висок-умерен 2,0–2,49 като прагови стойности), където групата с висок-умерен риск има по-лоша преживяемост.³⁰² Друг опит за допълнително подобряване на рисковата стратификация беше чрез изследване на допълнителната стойност на нови биомаркери³⁰⁴ или чрез измерване на структурата и функцията на ДК с ехокардиография и сMRI.^{231,305,306} Други стратегии предлагат включване на

бъбречната функция³⁰⁷ или комбиниране на 6MWD с TAPSE/sPAR,^{96,97} всички тези стратегии обаче трябва да бъдат допълнително валидирани.

Две скорошни проучвания върху регистри оценяха четиристойен модел за оценка на риска, базиращ се на прецизирани граници за ФК по СЗО, 6MWD и NT-proBNP (Таблица 18).^{280,308} Пациентите са категоризирани като нисък, умерен-нисък, умерен-висок или висок риск. Вzeti заедно тези проучвания включват >4000 пациенти с БАХ и показват, че четиристойният модел работи поне толкова добре, колкото трислойният модел при прогнозиране на смъртността. Четиристойният модел предсказва преживяемостта при пациенти с ИБАХ, НРАН, ДРАН и БАХ, свързана със СТБ (включително подгрупата SSc), както и при пациенти с RoPH. Наблюдаваната 1-годишна смъртност в четирите рискови групи е съответно 0–3%, 2–7%, 9–19% и >20%. В сравнение с трислойния модел, четиристойният модел е по-чувствителен към промените в риска спрямо изходното ниво по време на проследяване и тези промени са свързани с промени в дългосрочния риск от смърт. Основното предимство на четиристойния модел пред трислойния модел е по-добра дискриминация вътре в умерено-рисковата група, което помага при вземането на терапевтични решения (вж. Раздел 6.3.4). Поради тези причини четиристойният модел е включен в актуализирания алгоритъм за лечение (вж. Фигура 9). Трислойният модел обаче се запазва за първоначалната оценка, която трябва да бъде изчерпателна и да включва ехокардиографски и хемодинамични променливи, чиито прагови стойности за четиристойния модел трябва тепърва да бъдат установени.

Няколко проучвания идентифицираха ФК по СЗО, 6MWD и BNP/NT-proBNP като най-силните прогностични предиктори.^{293,295,296} Със съкратените инструменти за оценка на риска, липсващите стойности стават важно ограничение. REVEAL Lite 2 осигурява точна прогноза, когато липсва една ключова променлива (ФК по СЗО, 6MWD или BNP/NT-proBNP), но не и когато липсват две от тези променливи.^{293,296} Оригиналният трислойен рисков модел SPAHR/COMPERA е разработен с най-малко две налични променливи, докато четиристойният модел е разработен и валидиран при пациенти, при които са налице и трите променливи. По тази причина се препоръчва използване на поне тези три променливи с цел стратификация на риска. Все пак, когато променливите липсват, могат да се използват два компонента, особено когато функционален критерий (ФК по СЗО или 6MWD) се комбинира с BNP или NT-proBNP.²⁹⁶

Вzeti заедно, наличните проучвания подкрепят базирания на риска, цел-ориентиран терапевтичен подход при пациенти с БАХ, където постигането и/или поддържането на нискорисков статус е благоприятно и препоръчително

Препоръки
Таблица 4:

Препоръки за оценка на тежестта на заболяването и риска от смърт при пациенти с белодробна артериална хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се да се оцени тежестта на заболяването при пациенти с БАХ чрез панел от данни, получени чрез клинична оценка, работни тестове, биохимични маркери, ехокардиография и хемодинамични измервания ^{212,213,216,249,292,293,295,296,302,307}	I	B
Постигането и поддържането на нискорисков профил при оптимизирана медикаментозна терапия се препоръчва като цел на лечението при пациенти с БАХ ^{210,212,213,216,298,300,303,309,310}	I	B
За стратификация на риска по време на диагностицирането се препоръчва използване на трислоен модел (нисък, умерен и висок риск), като се вземат предвид всички налични данни, включително хемодинамиката ^{292,293,295}	I	B
За стратификация на риска по време на проследяване се препоръчва използването на четири-слоен модел (нисък, умерено-нисък, умерено-висок и висок риск), базиран на ФК по СЗО, 6MWD и BNP/NT-proBNP, с допълнителни променливи, взети предвид при необходимост ^{280,308}	I	B
При някои етиологии на БАХ и пациенти с коморбидности, трябва да се вземе предвид оптимизиране на терапията на индивидуална основа, като се вземе предвид, че не винаги е постижим нискорисков профил ^{293,294,299,311}	IIa	B

6MWD, извървяно разстояние в 6-минутния тест с ходене; BNP, мозъчен натриуретичен пептид; NT-proBNP, N-терминален мозъчен натриуретичен пропептид; БАХ, белодробна артериална хипертония; ФК по СЗО, функционален клас по Световната здравна организация.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

(ключов описателен въпрос 4, Допълнителни данни, Раздел 6.1).^{298,300,303,309,310} За стратификация на риска при поставяне на диагнозата се препоръчва използване на трислойния модел, като се вземат предвид възможно най-много фактори (Таблица 16) с акцент върху вида на заболяването, ФК по СЗО, 6MWD, BNP/NT-proBNP и хемодинамика. По време на проследяването четири-слоеният модел (Таблица 18) се препоръчва като основен инструмент за стратификация на риска, но, ако е необходимо, трябва да се вземат предвид допълнителни променливи, особено изобразяване на дясното сърце и хемодинамика. На всеки етап трябва да се вземат предвид и индивидуалните фактори като възраст, пол, вид заболяване, коморбидности и бъбречната функция.

6.3. Терапия

Съгласно ревизираната хемодинамична дефиниция, БАХ може да бъде диагностицирана при пациенти с mPAP >20 mmHg и BCC >2 WU. Въпреки това, ефикасността на лекарствата, одобрени за БАХ, е демонстрирана само при пациенти с mPAP ≥25 mmHg и BCC >3 WU (вижте Допълнителни данни, Таблица S1). Няма налични данни за ефикасността на лекарствата, одобрени за БАХ, при пациенти с mPAP <25 mmHg и BCC <3 WU. Следователно при такива пациенти не е установена ефикасността на лекарствата, одобрени за

БАХ. Същото важи и за пациенти с БАХ при натоварване, които по дефиниция не отговарят на диагностичните критерии за БАХ. Пациенти с висок риск за развитие на БАХ, например пациенти със SSс или членове от семейството на пациенти с НРАН, трябва да бъдат насочени към център по БАХ за вземане на индивидуално решение.

6.3.1. Общи мерки

Лечението на пациенти с БАХ изисква цялостна стратегия за лечение и мултидисциплинарни грижи. В допълнение към прилагането на лекарства за БАХ, общите мерки и грижите в специфични ситуации представляват неразделни компоненти на оптимизираната грижа за пациентите. В този контекст, системните последици от БАХ и десностранната СН, които често допринасят за тежестта на заболяването, трябва да бъдат лекувани по подходящ начин.¹¹⁹

6.3.1.1. Физическа активност и контролирана рехабилитация
Според препоръките на ESC/ERS от 2015 г. за диагностика и лечение на БАХ пациентите с БАХ трябва да бъдат насърчавани да бъдат активни в граници, зависещи от симптоматиката.^{25,26} Оттогава се натрупаха данни, показващи благоприятното въздействие на тренировките върху работния капацитет (6MWD) и качеството на живот.³¹²⁻³¹⁶ Голямо рандомизирано контролирано проучване (RCT) в 11 центъра от 10 европейски страни, включващо 116 пациенти с БАХ/СТЕРН на терапия за БАХ, показва значително подобрение на 6MWD с $34,1 \pm 8,3$ m, качеството на живот, ФК по СЗО и пиковата VO_2 в сравнение със стандартните грижи.³¹⁵ Тъй като повечето от проучванията включват пациенти, които са били стабилни на фона на медикаментозна терапия, пациентите с БАХ трябва да бъдат лекувани съгласно най-високите стандарти и да бъдат в стабилно клинично състояние преди да започнат програма за контролирана рехабилитация. Създаването на специализирани рехабилитационни програми за пациенти с БАХ би подобрило допълнително достъпа на пациентите до тази интервенция.³¹⁷

6.3.1.2. Антикоагулация

Антикоагулация при БАХ следва да се има предвид поради няколко причини. Хистопатологичните проби от белите дробове на пациенти с БАХ показват *in situ* тромбоза на белодробни съдове. Пациенти с ВСБ или аневризми на белодробната артерия могат да развият тромбоза на централните белодробни артерии. При пациенти с БАХ са установени аномалии в коагулационната и фибринолитичната система, водещи до прокоагулантно състояние.³¹⁸

Липсват данни от RCTs за антикоагулация при БАХ, а данните от регистри са дали противоречиви резултати. Най-големият такъв анализ досега предполага потенциална полза по отношение на преживяемостта, свързана с антикоагулация при пациенти с ИБАХ,³¹⁹ но тази констатация не е потвърдена от други анализи.³²⁰ Два скорошни мета-анализа също заключават, че използването на антикоагуланти може да подобри преживяемостта при пациенти с ИБАХ;^{321,322} нито едно от включените проучвания обаче не е методологически убедително. Въпреки липсата на доказателства, данните от регистри, получени между 2007 г. и 2016 г., показват, че антикоагулация е използвана при 43% от пациентите с ИБАХ.²⁹³ При БАХ, свързана със SSс, данните от регистри и мета-анализите еднозначно показват, че антикоагулацията може да бъде вредна.³²⁰⁻³²² Няма и RCTs за антикоагулация при ВСБ. Няма и консенсус за употребата на антикоагуланти

при пациенти с постоянни i.v. пътища за терапия с проста-циклинови аналози; решението се взема на базата на локалната клинична практика.

Поради факта, че антикоагулацията е свързана с повишен риск от кървене, и при отсъствието на убедителни доказателства липсват общи препоръки за или против употребата на антикоагуланти при пациенти с БАХ. По тази причина е необходимо вземане на индивидуални решения.

6.3.1.3. Диуретици

Дясната СН е свързана със системна задръжка на течности, намален бъбречен кръвоток и активиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Увеличените налягания на пълнене в десните кухини се предават към бъбречните вени, увеличавайки интерстициалното и тубулното хидростатично налягане в рамките на капсулирания бъбрек, което намалява нетната скорост на гломерулна филтрация и доставянето на кислород.¹¹⁹

Избягването на задръжката на течности е една от ключовите цели при лечението на пациенти с БХ. След като тези пациенти развият признаци на дясностранна СН и отоци, се препоръчва ограничаване на приема на течности и употреба на диуретици. Трите основни класа диуретици – бримкови диуретици, тиазиди и минералкортикоидни рецепторни антагонисти – се използват като монотерапия или в комбинация, в зависимост от клиничните нужди на пациента и бъбречната функция. Пациентите, които се нуждаят от диуретична терапия, трябва да бъдат посъветвани да следят редовно телесното си тегло и да потърсят лекарска помощ в случай на повишаване на теглото. Тясното сътрудничество между пациентите, центровете по БХ, особено медицинските сестри за БХ, и лекарите от доболничната медицинска помощ играе жизненоважна роля. Бъбречната функция и серумните електролити трябва да се проследяват редовно и трябва да се избягва изчерпване на вътресъдовия обем, тъй като може да причини по-нататъшен спад на СО и системното артериално налягане. Лекарите трябва да имат предвид, че задръжката на течности и отоците може да не е непременно сигнал за десностранна сърдечна недостатъчност, а да е страничен ефект от терапията за БАХ.³²³

6.3.1.4. Кислород

Въпреки че прилагането на кислород намалява БСС и подобрява поносимостта към натоварване при пациентите с БАХ, няма данни, че дългосрочната кислородна терапия е свързана с трайни ползи върху хода на заболяването. Повечето пациенти с БАХ, с изключение на тези с ВСБ и белодробно-системни шънтове, имат лека степен на артериална хипоксемия в покой, освен ако нямат отворен форамен овал. Данните показват, че нощната кислородна терапия не променя естествената еволюция на напредналият синдром на Eisenmenger.³²⁴ При липса на достатъчни данни за употребата на кислород при пациенти с БАХ, препоръките се основават на доказателства при пациенти с ХОББ;³²⁵ когато PaO_2 е <8 kPa (60 mmHg; алтернативно, $\text{SaO}_2 <92\%$) при поне все измервания, пациентите се съветват да приемат кислород, за да постигнат $\text{PaO}_2 >8$ kPa. Може да се вземе предвид амбулаторна кислородотерапия, когато има доказателства за симптоматична полза и коригируема десатурация при натоварване.^{326,327} Нощна кислородна терапия трябва да се има предвид в случай на десатурация, свързана със съня.³²⁸

6.3.1.5. Сърдечно-съдови лекарства

Няма данни от насочени клинични изпитвания за ползата и безопасността на лекарства, които са ефективни при сис-

темна хипертония или левостранна СН, като инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ), ангиотензин рецепторни несприлизинови инхибитори (АПНИ), инхибитори на натрий-глюкозен котранспортер-2 (SGLT-2i), бета-блокери или ивабрадин при пациенти с БАХ. При тази група пациенти тези лекарства могат да доведат до потенциално опасни спадове на кръвното налягане, сърдечната честота или и двете. По същия начин, ефикасността на дигоксин/дигитоксин не е документирана при БАХ, въпреки че тези лекарства могат да се прилагат за забавяне на камерната честота при пациенти с БАХ, които развиват предсърдни тахикардии.

6.3.1.6. Анемия и железен статус

Дефицит на желязо се среща често при пациенти с БАХ и се дефинира чрез серумен феритин <100 $\mu\text{g/L}$ или серумен феритин $100\text{--}299$ $\mu\text{g/L}$ и трансферинова сатурация $<20\%$.³²⁹ Подлежащите патологични механизми са комплексни.^{330–333} При пациенти с БАХ, дефицитът на желязо е свързан с нарушена миокардна функция, влошени симптоми и повишен риск за смърт.^{333,334} Въз основа на тези данни се препоръчва редовно проследяване на железния статус (серумен желязо, феритин, насищане на трансферин, разтворими рецептори за трансферин) при пациенти с БАХ. При пациенти с тежка желязодефицитна анемия ($\text{Hb} <7\text{--}8$ g/dL) се препоръчва i.v. заместване.^{335–337} Пероралните формули на желязото, съдържащи железен (Fe^{2+}) сулфат, железен глюконат и железен фумарат, често се понасят зле, а ефикасността на лекарството може да бъде нарушена при пациенти с БАХ.^{330,331} Железен малтол е нова, перорална форма на желязо (Fe^{3+}) и малтол. Едно малко проучване с отворен протокол подсказва добра поносимост и ефикасност при пациенти с тежка БХ с лек до умерен дефицит на желязо и анемия.³³⁸ За разлика от това, две малки, 12-седмични, рандомизирани, кръстосани проучвания, изучаващи добавките на желязо при пациенти с БАХ без анемия не установяват значима клинична полза.³³⁹ Липсват рандомизирани контролирани проучвания сравняващи перорални и i.v. добавки на желязо при пациенти с БАХ.

6.3.1.7. Ваксинация

Като обща мярка се препоръчва пациентите с БАХ да бъдат ваксинирани най-малко срещу грип, *Streptococcus pneumoniae* и SARS-CoV-2.

6.3.1.8. Психосоциална подкрепа

Поставянето на диагноза БХ – често след значително забавяне – и изпитването на физическите ограничения оказват значително психологическо, емоционално и социално въздействие върху пациентите и техните семейства. Симптомите на депресия и тревожност, както и разстройствата на адаптацията, имат високо разпространение при пациенти с БАХ. Белодробната артериална хипертония също има сериозни последици върху работоспособността и доходите.^{281,340–344}

Емпатичната и вдъхващата надежда комуникация е изключително важна за лекарите, които се грижат за пациенти с БАХ. Информираността и познанията за болестта и възможностите за лечение дават възможност на пациентите да участват в споделено вземане на решения. Адекватните диагностични инструменти за скрининг са ключът към идентифицирането на пациенти, които се нуждаят от насочване за психологическа/психиатрична подкрепа, включително психофармакологично лечение,³⁴⁵ или социално подпомагане. Групите за подкрепа на пациентите могат да играят важна роля и пациентите трябва да бъдат посъветвани да

се присъединяват към такива групи. Имайки предвид ограничаващия продължителността на живота характер на БАХ, планирането на специализирани грижи с насочване към служби за палиативни грижи трябва да бъде подкрепено в точното време.³⁴⁶

6.3.1.9. Придържане към лечебните мерки

Придържането към медикаментозната терапия е от ключово значение за успешното лечение на БАХ. Факторите, които влияят като цяло на придържането, са свързани с пациента (напр. демографски данни, когнитивно увреждане, полифармация, нежелани реакции/странични ефекти, психологическо здраве, здравна грамотност, разбиране за смисъла на лечението, коморбидности), с лекаря (експертиза, информираност за препоръките и мултидисциплинарен екипен подход) и със системата на здравеопазване (работна среда, достъп до лечение и цена).³⁴⁷

Скоростни проучвания показваха, че придържането към лекарствената терапия при пациенти с БАХ изглежда е субоптимално.^{348,349} Имайки предвид сложността на лечението на БАХ, потенциалните странични ефекти и рисковете, свързани с прекъсвания на лечението, придържането трябва периодично да се мониторира от член на мултидисциплинарния тим, за разпознаване на неприяждане и всякакви промени в режима на лечение, предизвикани спонтанно от пациенти или лекари-неспécialисти. За насърчаване на придържането е важно да се гарантира, че пациентите участват във вземането на решенията и са подходящо информирани за вариантите на лечение и обосновката, очакванията, страничните ефекти и потенциалните последици от неприяждането. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че всяка промяна в лечението трябва да се прави в сътрудничество с центъра по БХ.

6.3.2. Специфични ситуации

6.3.2.1. Бременност и контрацепция

6.3.2.1.1. Бременност.

По исторически данни бременността при жени с БАХ и други форми на тежка БХ е била свързана с майчина смъртност до 56% и неонатална смъртност до 13%.³⁵⁰ С подобрено лечение на БАХ и новите подходи за лечение на жените по време на бременност и в периода след раждането майчината смъртност е намаляла, но остава висока, варираща в диапазона 11–25%.^{351–355} По тези причини предишните Препоръки на ЕКД/ЕРД за диагностика и лечение на БХ препоръчваха пациентите с БАХ да избягват бременност.^{25,26} Въпреки това при жени с БХ има съобщения за благоприятен изход от бременността, най-вече при жени с ИБАХ, които се повлияват от терапия с КА, но не само.^{353,354,356,357} Независимо от това, бременността остава свързана с непредвидими рискове и може да ускори прогресията на БХ.³⁵⁸ Жени с БХ могат да се влошат по всяко време през или след бременността. Следователно лекарите носят отговорност да информират пациентите за рисковете от бременността, така че жените и техните семейства да могат да вземат информирани решения.

Жени с лошо контролирано заболяване, оценено на базата на средно- или високорисков профил и признаци на ДК дисфункция, са изложени на висок риск от неблагоприятен изход; в случай на бременност те трябва да бъдат внимателно консултирани и трябва да се препоръча ранно прекъсване. За пациенти с добре контролирано заболяване, нискорисков профил и нормална или почти нормална хемодинамика в по-

кой, които смятат да забременеят, се препоръчва индивидуално консултиране и съвместно вземане на решения. В такива случаи могат да се проучат и алтернативи като осиновяване и сурогатно майчинство. Генетичното консултиране преди зачеването също трябва да се има предвид при НРАН.

Жени с БХ, които забременеят или бъдат диагностицирани с БАХ по време на бременност, трябва да бъдат лекувани, когато е възможно, в центрове с мултидисциплинарен екип с опит в лечението на БХ по време на бременност. Ако бременността не се прекъсне, може да се наложи коригиране на терапията за БАХ. Препоръчва се спиране на ендотелиновите рецепторни антагонисти (ERAs), риноцигуат и селективен поради потенциален или неизвестен тератогенен ефект.³⁵⁹ Въпреки ограничените доказателства, КА, PDE5is и инхалаторни (i.v.)/подкожни (s.c.) простаглицлинови аналози се считат за безопасни по време на бременност.^{356,360}

Бременността при БХ е много чувствителна тема и изисква емпатична комуникация. Психологическа подкрепа трябва да се предлага винаги, когато е необходимо.

6.3.2.1.2. Контрацепция.

На жените с БХ с детероден потенциал трябва да се предоставят ясни съвети за контрацепция, като се вземат предвид индивидуалните нужди на жената, но и фактът, че последиците от неуспеха на контрацепцията са значителни при БХ. При правилна употреба много форми на контрацепция, включително оралните контрацептиви, са много ефективни. При пациенти, лекувани с бозентан, трябва да се обърне внимание на намалената ефикасност на хормоналните контрацептиви.³⁶¹ Използването на хормонални импланти или вътрематочни устройства са алтернативни варианти с ниски нива на неуспех. Хирургическата стерилизация може да се има предвид, но е свързана с периперативни рискове. Спешната посткоитална хормонална контрацепция е безопасна при БХ.

6.3.2.2. Хирургични процедури

Хирургичните процедури при пациенти с БХ са свързани с повишен риск от дясна СН и смърт. В проспективен мултинационален регистър, включващ 114 пациенти с БАХ, които са претърпели несърдечна и неакушерска хирургия, периперативната смъртност е била 2% при планови процедури и 15% при спешни процедури.³⁶² Рискът от смърт е свързан с тежестта на БХ. Решението за извършване на операция трябва да бъде взето от мултидисциплинарен тим, включващ специалист по БХ, и трябва да се основава на индивидуална оценка на съотношението риск:полза, като се вземат предвид различни фактори, включително индикация, спешност, тежест на БХ и предпочитания на пациента. Разработени са рискови скорове за прогнозиране на периперативния риск от смъртност, но изискват допълнително валидиране.³⁶³ Не могат да бъдат направени общи препоръки. Същото важи и за предпочитания вид анестезия. Когато е възможно, трябва да се направи опит за предоперативна оптимизация на терапията с БАХ (вижте също Препоръки на ESC 2022 г. за сърдечно-съдова оценка и лечение на пациенти, подложени на несърдечна хирургия).³⁶⁴

6.3.2.3. Пътуване и надморска височина

Хипобарната хипоксия може да индуцира артериална хипоксемия, допълнителна хипоксична белодробна вазоконстрикция и повишено натоварване на ДК при БАХ.^{365,366} Наляганята в кабината на самолета са еквивалентни на височини до 2438 m,³⁶⁷ при които РаО₂ намалява до това на вдишваната О₂ фракция от 15,1% на морското равнище.³⁶⁵ Доказателствата обаче сочат, че краткосрочната (по-малко от 1 ден) нормобар-

на хипоксия обикновено се понася добре при клинично стабилни пациенти с БАХ.^{365,368–372} Прилагането на кислород по време на полет се препоръчва за пациенти, използващи кислород на морското равнище и за тези с $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$ (60 mmHg) или $\text{SaO}_2 < 92\%$.^{25,26,325,369,372} Скорост на кислородния поток от 2 L/min ще повиши налягането на вдишвания кислород до стойности на морското равнище, а при пациенти, които вече използват кислород на морското равнище, скоростта на потока трябва да се увеличи допълнително.^{25,26,373}

Препоръки

Таблица 5: Препоръки за общи мерки и специфични обстоятелства

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Общи мерки		
При пациенти с БАХ на медикаментозна терапия се препоръчват контролирани физически тренировки. ^{314,315,317}	I	A
При пациенти с БАХ се препоръчва психосоциална подкрепа	I	C
При пациенти с БАХ се препоръчва имунизация срещу SARS-CoV-2, грип и <i>Streptococcus pneumoniae</i>	I	C
При пациенти с БАХ с признаци на ДК недостатъчност и задържа на течности се препоръчва лечение с диуретик	I	C
При пациенти с БАХ, чието артериално кислородно кръвно налягане е 8 kPa (60 mmHg) ^c , се препоръчва дългосрочна кислородна терапия	I	C
При наличие на желязодефицитна анемия при пациенти с БАХ се препоръчва корекция на желязния статус	I	C
При липса на анемия би могло да се вземе предвид заместване с желязо при пациенти с БАХ с желязен дефицит	IIb	C
Антикоагулация най-общо не се препоръчва при пациенти с БАХ, но би могла да се има предвид на индивидуална база	IIb	C
Употребата на АКЕИ, АРБ, АРНИ, SGLT-2, бета-блокери или ивабрадин не се препоръчва при пациенти с БАХ, освен ако не е необходима поради коморбидности (т.е. високо кръвно налягане, коронарна артериална болест, левостранна СН или аритмии)	III	C
Специални обстоятелства		
Прилагането на кислород по време на полет се препоръчва при пациенти, които използват кислород или чието кислородно налягане в артериалната кръв е 8 kPa (60 mmHg) на морското равнище	I	C
За интервенции, изискващи анестезия, трябва да се вземе предвид мултидисциплинарна консултация в център по БХ за оценка на риска и ползата	IIa	C

АКЕИ, инхибитор на ангиотензин-конвертиращ ензим; АРБ, ангиотензин рецепторен блокатор; АРНИ, ангиотензин рецепторни неприятелинови инхибитори; СН, сърдечна недостатъчност; БАХ, белодробна артериална хипертония; БХ, белодробна хипертония; ДК, дясна камера; SARS-CoV-2, тежък остър респираторен синдром коронавирус-2; SGLT-2i, инхибитор на натрий–глюкоза котранспортер-2.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Измерено в най-малко два случая.

Препоръки

Таблица 6: Препоръки при жени с детероден потенциал

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се на жени с детероден потенциал и БАХ да се осигурят ясни съвети за контрацепция, като се вземат предвид индивидуалните нужди на жената, но също и фактът, че последиците от неуспешна контрацепция са значителни при БАХ	I	C
Препоръчва се жените с детероден потенциал и БАХ да бъдат консултирани по време на поставянето на диагнозата относно рисковете и несигурността, свързани със забременяването; това трябва да включва съвети против забременяване и насочване за психологическа подкрепа, когато е необходимо	I	C
Препоръчва се жените с БАХ, които смятат да забременеят или са забременели, да получат своевременна консултация в опитен център по БХ за улесняване на генетичното консултиране и съвместното вземане на решения и за осигуряване на психологическа подкрепа на пациентите и техните семейства, когато е необходимо	I	C
За жени с БАХ, при които бременността се прекъсва, се препоръчва това да се осъществява в центрове по БХ с осигуряване на психологическа подкрепа на пациентите и техните семейства	I	C
За жени с БАХ, които желаят да имат деца, когато е възможно, може да се обмисли осиновяване и сурогатно майчинство с генетично консултиране преди зачеването	IIb	C
Тъй като е докладван тератогенен потенциал в предклинични модели при ендотелинови рецепторни антагонисти и риоцигуат, тези лекарства не се препоръчват по време на бременност ^{359,377}	III	B

БАХ, белодробна артериална хипертония; БХ, белодробна хипертония.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Тъй като ефектите от умерената и дългосрочната (часоведни) експозиция на хипоксия при БАХ остават до голяма степен неизследвани,^{374 375} пациентите трябва да избягват надморска височина >1500 m без допълнителен кислород.^{25,26,369} Въпреки това, пациенти с БАХ, които не са хипоксемични на морското равнище, са понасяли сравнително добре едnodневни екскурзии до 2500 m.³⁷⁶ Пациентите трябва да пътуват с писмена информация за своето заболяване, включително списъка с лекарства, да носят допълнителни дози от своите лекарства и да бъдат информирани за местните центрове за БХ в близост до местоназначението си.^{25,26}

6.3.3. Терапии за белодробна артериална хипертония

6.3.3.1. Калциеви антагонисти

Пациенти с БАХ, които имат положителен отговор на тестване за остра вазореактивност (Фигура 8), могат да имат полза от лечение с КА.^{129,146} По-малко от 10% от пациентите с ИБАХ, НРАН или ДРАН са респондери, докато острият вазодилататорен отговор не предсказва благоприятен дългосрочен отговор към КА при пациенти с други форми на БАХ.^{129,146,378} КА, използвани в най-голяма степен при БАХ, са нифедипин, дилтиазем и амлодипин.^{129,146} Амлодипин и фелодипин намират все по-широко

Препоръки
Таблица 7:

Препоръки за лечение на вазореактивни пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчват се високи дози КА при пациенти с ИБАХ, НРАН или ДРАН, които отговарят на теста за остра вазореактивност	I	C
Препоръчва се внимателно проследяване с пълна преоценка след 3-4 месеца терапия (включително ДСК) при пациенти с ИБАХ, НРАН или ДРАН, лекувани с високи дози КА	I	C
Препоръчва се продължаване на високите дози КА при пациенти с ИБАХ, НРАН или ДРАН в I или II ФК по СЗО с подчертано хемодинамично подобрение (mPAP < 30 mmHg и БСС < 4 WU)	I	C
Препоръчва се започване на терапия за БАХ при пациенти, които остават в III или IV ФК по СЗО или такива без изразено хемодинамично подобрение след високи дози КА	I	C
При пациенти с положителен вазореактивен тест, но недостатъчен дългосрочен отговор към КА, които се нуждаят от допълнителна терапия за БАХ, трябва да се има предвид продължаване на терапията с КА	IIa	C
КА не се препоръчват при пациенти без изследване на вазореактивността или при нонреспондери, освен когато са предписани за други показания (напр. феномен на Рейно)	III	C

КА, калциев антагонист; ДРАН, белодробна артериална хипертония, свързана с лекарства; НРАН, наследствена пулмонална артериална хипертония; ИБАХ, идиопатична белодробна артериална хипертония; mPAP, средно налягане в белодробната артерия; БАХ, пулмонална белодробна артериална хипертония; БСС, белодробно съдово съпротивление; ДСК, дясна сърдечна катетеризация; ФК по СЗО, функционален клас по Световната здравна организация; WU, единици по Wood.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

приложение в клиничната практика поради дългия си полуживот и добрата поносимост. Дневните дози, които са показали ефикасност при БАХ, са относително високи и трябва да се достигат постепенно (Таблица 19). Най-честите нежелани реакции са системна хипотония и периферни отоци.

Пациентите, които отговарят на критериите за положителен остър вазодилаторен отговор и се лекуват с КА, трябва да бъдат проследявани стриктно за безопасност и ефикасност, с пълна повторна оценка след 3-6 месеца терапия, включително ДСК. Повторен тест за остра вазореактивност трябва да се направи при повторната оценка, за да се открие персистиращ вазодилаторен отговор, подкрепящ възможно увеличаване на дозата на КА. Пациенти със задоволителен хроничен отговор се представят с ФК по СЗО I/II и подчертано хемодинамично подобрение (в идеалния случай mPAP < 30 mmHg и БСС < 4 WU) на фона на терапия с КА. При липса на задоволителен отговор трябва да се назначи допълнителна терапия за БАХ. В някои случаи е необходима комбинация от КА с одобрени лекарства за БАХ поради клинично влошаване при опит за спиране на КА. Пациенти, при които не е проведено изследване за вазореактивност или такива с отрицателен тест, не трябва да започват лечение с КА поради потенциално тежки странични ефекти (т.е.

Таблица 19: Дозиране на лекарствата за белодробна артериална хипертония при възрастни

	Начална доза	Таргетна доза
Калциеви антагонисти		
Амлодипин	5 mg o.d.	15–30 mg o.d. ^a
Дилтиазем	60 mg b.i.d.	120–360 mg b.i.d. ^b
Фелодипин	5 mg o.d.	15–30 mg o.d. ^a
Нифедипин	10 mg t.i.d.	20–60 mg b.i.d. или t.i.d.
Ендотелин рецепторен антагонист (перорално приложение)		
Амбрисентан	5 mg o.d.	10 mg o.d.
Бозентан	62.5 mg b.i.d.	125 mg b.i.d.
Мацитентан	10 mg o.d.	10 mg o.d.
Инхибитори на фосфодиестераза 5 (перорално приложение)		
Силденафил	20 mg t.i.d.	20 mg t.i.d. ^c
Тадалафил	20 или 40mg	40 mg o.d.
Простацikliнови аналози (перорално приложение)		
Берапрост натрий	20 µg t.i.d.	Максимална толерирана доза до 40 µg t.i.d.
Берапрост с удължено освобождаване	60 µg t.i.d.	Максимална толерирана доза до 180 µg t.i.d.
Трепростинил	0.25 mg b.i.d. или 0.125 mg t.i.d.	Максимална толерирана доза
Простациклин рецепторни агонисти (перорално приложение)		
Селексипаг	200 µg b.i.d.	Максимална толерирана доза до 1600 µg b.i.d.
Стимулатор на разтворимата гуанилат циклаза (перорално приложение)		
Риоцигуат ^d	1 mg t.i.d.	2.5 mg t.i.d.
Простацikliнови аналози (инхалаторно приложение)		
Илопрост ^e	2.5 µg 6–9 пъти дневно	5.0 µg 6–9 пъти дневно
Трепростинил ^e	18 µg 4 пъти дневно	54–72 µg 4 пъти дневно
Простацikliнови аналози (i.v. или s.c. приложение)		
Епопростенол i.v.	2 ng/kg/min	Определя се от поносимостта и ефикасността; типичният дозов диапазон на първата година е 16–30 ng/kg/min, с широк индивидуален вариационен диапазон
Трепростинил	1.25 ng/kg/min	Определя се от поносимостта и ефикасността; типичният дозов диапазон на първата година е 25–60 ng/kg/min с широк индивидуален вариационен диапазон

b.i.d., два пъти дневно; i.v., интравенозно; o.d., един път дневно; s.c., подкожно; t.i.d., три пъти дневно.

Дозировките са обичайно използваните в клиничната практика. Това не изключва използването на алтернативни дози.

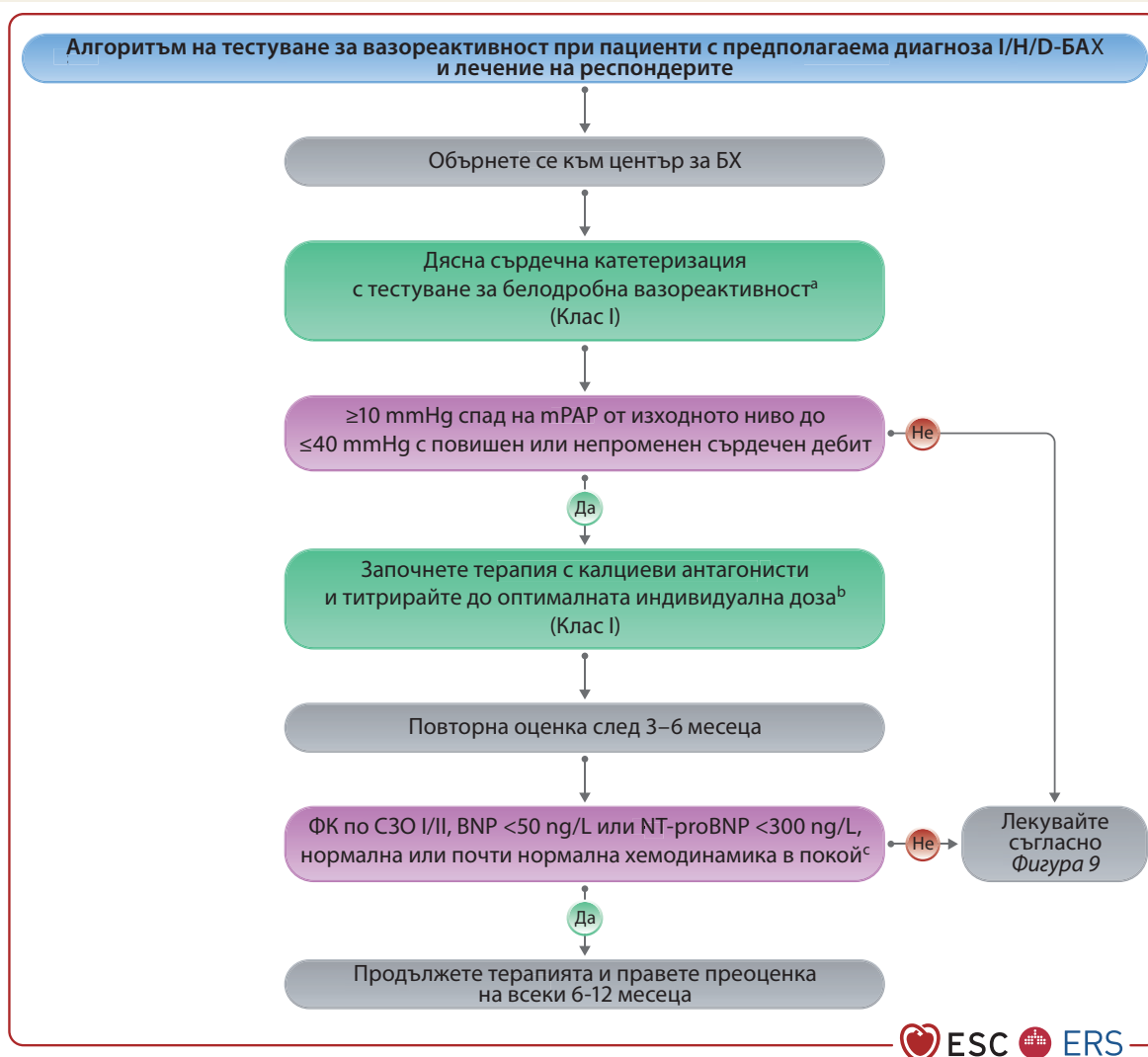
^a Дневните дози амлодипин и фелодипин могат да се прилагат наведнъж или да се разделят на два приема.

^b Съществуват различни форми на освобождаване на дилтиазем, някои от които трябва да се прилагат o.d. или t.i.d.

^c Силденафил е одобрен в доза от 20 mg три пъти дневно, но дозите, използвани на практика, варират значително и понякога са по-високи.

^d При пациенти с риск от системна хипотония приемът на риоцигуат може да започне с 0,5 mg три пъти дневно.

^e Представените дози се отнасят за пулверизатори и може да се различават, като се използват други формули и други устройства за инхалация.



Фигура 8: Алгоритъм за тестване за вазореактивност при пациенти с предполагаема диагноза идиопатична, наследствена или белодробна артериална хипертония свързана с лекарства.

BNP, мозъчен натриуретичен пептид; I/H/D-ПАХ, идиопатична, наследствена, свързана с лекарства белодробна артериална хипертония; mPAP, средно пулмонално артериално налягане; N, HE; NT-proBNP, N-терминален мозъчен натриуретичен пропептид; БХ, белодробна хипертония; БСС, белодробно съдово съпротивление; ФК по СЗО, функционален клас по Световната здравна организация; WU, единици по Wood.

^a Препоръчват се инхалаторен азотен окис и инхалаторен илопрост; интравенозен епопростенол може да се използва, ако инхалаторен азотен окис или инхалаторен илопрост не са налични.

^b За детайли вижте текста.

^c mPAP ≤30 mmHg и БСС ≤4 WU.

тежка хипотония, синкоп и ДК недостатъчност), освен ако не са предписани в стандартни дози за други показания.³⁷⁹

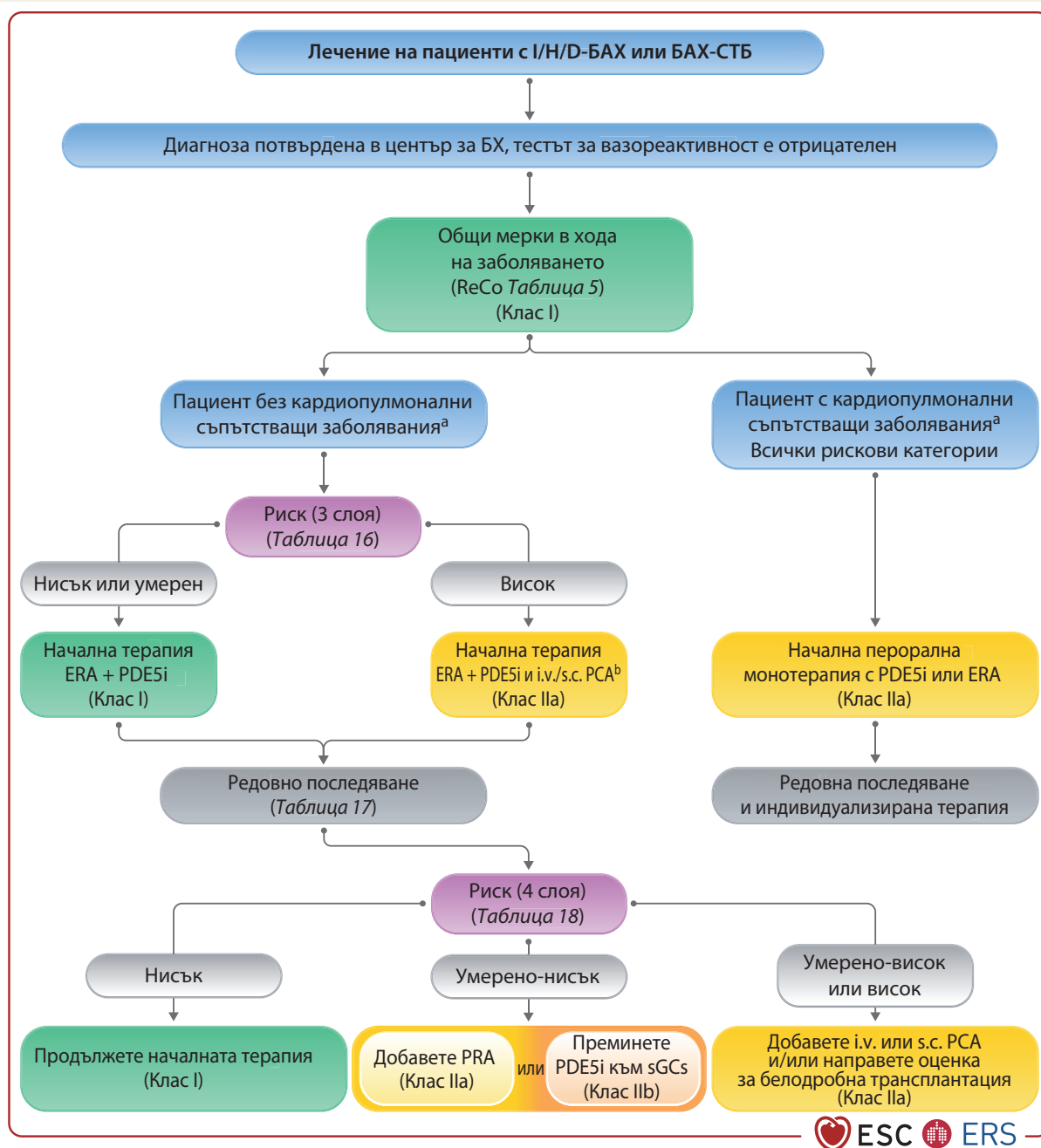
6.3.3.2. Ендотелин рецепторни антагонисти

Свързването на ендотелин-1 с ендотелинови рецептори тип А и В на гладкомускулните клетки на белодробните артерии предизвиква вазоконстрикция и пролиферация (Фигура 7).³⁸⁰ Рецепторите за ендотелин тип В са експресирани най-вече върху белодробните ендотелни клетки, предизвиквайки вазодилатация чрез ускорено производство на простаглицлин и азотен оксид и клирънс на ендотелин-1.³⁸⁰ Независимо от това, изолираното селективно блокиране на ендотелиновите рецептори тип А или неселективното блокиране на рецептори тип А и В е показало сходна ефектив-

ност при БАХ.³⁸⁰ Антагонистите на ендотелиния рецептор имат тератогенни ефекти и не трябва да се използват по време на бременност.³⁸¹

6.3.3.2.1. Амбрисентан.

Амбрисентан е перорален ERA, който блокира преференциално ендотелиновите рецептори тип А. Одобрените дози при възрастни са 5 mg и 10 mg веднъж дневно. При пациенти с БАХ той е демонстрирал ефикасност по отношение на симптомите, физическия капацитет, хемодинамичните показатели и времето до клинично влошаване.³⁸² При употребата на амбрисентан се съобщава за повишена честота на периферни отоци, но няма повишение на честотата на нарушената чернодробната дисфункция.



Фигура 9: Базиран на доказателства алгоритъм за лечение на белодробна артериална хипертония при пациенти с идиопатична, наследствена, свързана с лекарства и заболяване на съединителната тъкан белодробна артериална хипертония..

DLCO, белодробен дифузионен капацитет за въглероден моноксид; ERA, ендотелин рецепторен антагонист; I/H/D-БАХ, идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония; БАХ-СТБ, белодробна артериална хипертония, свързана със съединително-тъканна болест; PCA, простациклинов аналог; PDE5i, инхибитор на фосфодиестераза 5; БХ, белодробна хипертония; PRA, простациклин рецепторен агонист; ReCo, препоръка; s.c., подкожно; sGCs, стимулатор на разтворимата гуанилат-циклаза.

^a Кардио-пулмоналните коморбидности са състояния, свързани с повишен риск от диастолна дисфункция на лявата камера и включват затлъстяване, хипертония, захарен диабет и коронарна артериална болест; белодробните коморбидности могат да включват признаци на леко паренхимно белодробно заболяване и често са свързани с нисък DLCO (<45% от прогнозираната стойност).

^b Интравенозен епопростенол или i.v./s.c. трепростенил.

6.3.3.2.2. Бозентан.

Бозентан е перорален, двоен ERA, който подобрява физическия капацитет, ФК по СЗО, хемодинамичните показатели и

времето до клинично влошаване при пациенти с БАХ.³⁸³ Одобрената таргетна доза при възрастни е 125 mg два пъти дневно. Дозо-зависими повишения на чернодробните трансминази

може да се появят при ~10% от лекуваните пациенти (обратими след намаляване на дозата или спиране на лечението).³⁸⁴ Ето защо трябва ежесечно изследване на чернодробната функция при пациенти, приемащи бозентан.³⁸⁴ Поради фармакокинетичните взаимодействия, бозентан може да направи ненадеждни хормоналните контрацептиви и да намали серумните нива на варфарин, силденафил и тадалафил.^{361,385–387}

6.3.3.2.2.3. Мацитентан.

Мацицентантът е перорален, двоен ERA, за който е установено, че повишава физическия капацитет и намалява комбинираната крайна точка за клинично влошаване при пациенти с БАХ.¹⁶⁷ Макар че не е доказана чернодробна токсичност, има наблюдения за намаляване на Hb до ≤ 8 g/dL при 4,3% от пациентите, получаващи 10 mg мацицентан.¹⁶⁷

6.3.3.3. Фосфодиестераза 5 инхибитори и стимулатори на гуанилат циклазата

Стимулацията на разтворимата гуанилат циклаза (sGC) с азотен окис води до производство на вътреклетъчния втори посредник цикличен гуанозин монофосфат (цГМФ) (Фигура 7). Този път се контролира от кръг с отрицателна обратна връзка чрез разграждане на цГМФ през различни фосфодиестерази, от които подтип 5 (PDE5) има значима експресия в белодробната васкулатура.³⁸⁸ Инхибиторите на фосфодиестераза 5 и sGC стимулаторите не трябва да се комбинират помежду си както и с нитрати, тъй като това може да доведе до системна хипотония.³⁸⁹

6.3.3.3.1. Силденафил.

Силденафил е орално активен, мощен и селективен инхибитор на PDE5. Няколко РКП при пациенти с БАХ, лекувани със силденафил (със или без стандартна терапия), са потвърдили благоприятни резултати по отношение на физическия капацитет, симптомите и/или хемодинамичните показатели.^{390–392} Одобрената доза силденафил е 20 mg три пъти дневно. Повечето нежелани реакции на силденафил са леки до умерени и са свързани главно с вазодилатация (главоболие, зачервяване и епистаксис).

6.3.3.3.2. Тадалафил.

Тадалафил е PDE5i с еднократно дневно приложение. РКП, включващо 406 пациенти с БАХ (53% на терапия с бозентан), лекувани с тадалафил в доза до 40 mg веднъж дневно, показва благоприятни резултати по отношение на физическия капацитет, симптомите, хемодинамичните показатели и времето до клинично влошаване.³⁹³ Профилът на страничните ефекти е подобен на този на силденафил.

6.3.3.3.3. Риоцигуат.

Докато PDE5 стимулират пътя азотен окис–цГМФ, като забавя разграждането на цГМФ, стимулаторите на sGC повишават производството на цГМФ чрез директна стимулация на ензима, както в присъствието, така и в отсъствието на ендогенен азотен окис.³⁹⁴ РКП включващо 443 пациенти с БАХ (44% и 6% на фонова терапия с ERAs или съответно простациклинови аналози), лекувани с риоцигуат до 2,5 mg три пъти дневно, показват благоприятни резултати по отношение на физическия капацитет, хемодинамичните показатели, ФК по СЗО и времето до клинично влошаване.³⁹⁵ Профилът на страничните ефекти е подобен на този на PDE5i.

6.3.3.4. Аналози на простациклин и рецепторни агонисти на простациклин

При пациенти с БАХ е доказана нарушена регулация на метаболитния път на простациклина (Фигура 7) с по-малка екс-

пресия на простациклин-синтаза в белодробните артерии и намалени простациклинови метаболити в урината.³⁹⁶ Аналозите на простациклин и агонистите на простациклиновия рецептор индуцират мощна вазодилатация, инхибират тромбоцитната агрегация и имат както цитопротективна, така и анти-пролиферативна активност.³⁹⁷ Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при тези съединения, са свързани със системна вазодилатация и включват главоболие, зачервяване, болка в челюстите и диария.

6.3.3.4.1. Епопростенол.

Епопростенолът има кратък полуживот (3–5 min) и се нуждае от непрекъснато i.v. приложение чрез инфузионна помпа и постоянен тунелиран катетър. Налична е термостабилна формула за поддържане на стабилност до 48 h.³⁹⁸ Неговата ефикасност е демонстрирана в три незаслепени РКП при пациенти с ИБАХ (ФК по СЗО III и IV)^{399,400} и свързана със SSc БАХ.⁴⁰¹ Епопростенол е подобрил симптомите, физическия капацитет, хемодинамичните показатели и смъртността.³⁹⁹ Дългосрочна персистираща ефикасност е демонстрирана и при ИБАХ,^{212,245} както и при други състояния, свързани с БАХ.^{402–404} Сериозните нежелани събития, свързани със системата за приложение, включват неизправност на помпата, локална инфекция, катетърна обструкция и сепсис. Изготвени са препоръки за предотвратяване на инфекции на кръвта, свързани с централния венозен катетър.^{405,406}

6.3.3.4.2. Илопрост.

Илопростът е простациклинов аналог, одобрен за инхалаторно приложение. Инхалаторният илопрост е оценен в едно РКП в което 6–9 повторни инхалации на илопрост са сравнени с плацебо при нелекувани досега пациенти с БАХ или СТЕРН.⁴⁰⁷ Проучването показва подобряване на физическия капацитет и намаляване на симптомите, БСС и клиничните събития в групата на илопрост в сравнение с групата на плацебо.

6.3.3.4.3. Трепростинил.

Има трепростинил за s.c., i.v., инхалаторно и перорално приложение. Субкутанный трепростинил е демонстрирал подобряване на физическия капацитет, хемодинамиката и симптомите при БАХ.⁴⁰⁸ Болката на мястото на инфузия е най-честият нежелан ефект, който е довел до прекратяване на лечението в 8% от случаите.⁴⁰⁸ На базата на химическата стабилност на медикамента, i.v. трепростинил може да се прилага и чрез имплантируеми помпи, което увеличава удобството и най-вероятно намалява появата на свързани с пътя инфекции.^{409,410}

Инхалаторният трепростинил е доказал подобряване на показателите 6MWD, NT-proBNP и качество на живот при пациенти с БАХ на фона на терапия с бозентан или силденафил.⁴¹¹ Инхалаторният трепростинил не е одобрен в Европа.

Пероралният трепростинил е оценен в две РКП при пациенти с БАХ на фона на терапия с бозентан и/или силденафил. И в двете изпитвания първичната крайна точка 6MWD не достига статистическа значимост.^{412,413} Допълнително РКП при нелекувани дотогава пациенти с БАХ е показало подобрене на 6MWD.⁴¹⁴ Допълнително RCT, което включва 690 пациенти с БАХ, демонстрира, че пероралният трепростинил намалява честотата на клинично влошаване при пациенти, които са получавали перорална монотерапия с ERA или PDE5is.⁴¹⁵ Пероралният трепростинил не е одобрен в Европа.

6.3.3.4.4. Берапрост.

Берапрост е химически стабилен и перорално активен аналог на простациклин. Две РКП показват умерено, краткосрочно подобрене на физическия капацитет при пациенти с БАХ;^{416,417} но без хемодинамично подобрене или дългосрочни ползи. Берапрост не е одобрен в Европа.

6.3.3.4.5. Селексиаг

Селексиаг е перорално наличен, селективен простациклинов рецепторен агонист, който е химически различен от простациклин и има различна фармакология. В пилотно РКП при пациенти с БАХ (получаващи стабилен терапия с ERA и/или PDE5i), селексиаг намалява БСС след 17 седмици.⁴¹⁸ РКП фаза 3, управлявано от събития, включващо 1156 пациенти⁴¹⁹ показва, че селексиаг, самостоятелно или в допълнение към моно или двойна терапията с ERA и/или PDE5i, намалява релативния риск за комбинирания показател заболяемост/смъртност с 40%. Най-честите нежелани реакции са главоболие, диария, гадене и болка в челюстите.

6.3.4. Терапевтични стратегии при пациенти с идиопатична, наследствена, свързана с лекарства или съединително-тъканно заболяване белодробна артериална хипертония

Белодробната артериална хипертония е рядко и животозастрашаващо заболяване и трябва да се лекува, когато е възможно, в центрове за БХ, в тясно сътрудничество с лекуващите лекари на пациента.

Този раздел описва лекарственото лечение и е фокусиран върху невазореактивни пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН и върху пациенти с БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан (БАХ-СТБ). Информацията за дозирането на лекарства за БАХ е обобщена в Таблица 19. При други форми на БАХ стратегиите за лечение трябва да бъдат модифицирани (вижте Раздел 7). Подходът към вазореактивни пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН е описан в Раздел 6.3.3.1.

В допълнение към таргетното лекарствено лечение, цялостното лечение на пациенти с БАХ включва общи мерки, които може да включват кислород, диуретици за оптимизиране на обемния статус, психосоциална подкрепа и стандартизирани физически тренировки (Раздел 6.3.1).³¹⁵ Преди вземането на решения, касаещи лечението, пациентите и техните близки трябва да получат подходяща и навременна информация за рисковете и ползите от различните варианти, така че да могат да вземат окончателно информирано решение за лечението съвместно с медицинския екип. Решенията, касаещи лечението, при пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН или БАХ-СТБ трябва да бъдат стратифицирани според наличието или отсъствието на кардиопулмонални коморбидности (Раздел 6.3.4.3) и според тежестта на заболяването, оценена чрез стратификация на риска (Раздел 6.2.7).

6.3.4.1. Първоначално решение за лечение при пациенти без съпътстващи кардиопулмонални коморбидности

Първоначалното лечение на пациенти с БАХ трябва да се основава на цялостна, оценка на риска, базирана на множество параметри, като се вземат предвид вида и тежестта на заболяването, коморбидностите, достъпа до терапии, икономическите аспекти и предпочитанията на пациента.

Описаните по-долу съображения се отнасят предимно за пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН или БАХ-СТБ без сърдечно-белодробни коморбидности, тъй като пациентите с комор-

Препоръки

Таблица 8: Препоръки за лечение на не-вазореактивни пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония, които се представят без съпътстващи кардиопулмонални заболявания^a

Препоръки Таблица 8А

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
Препоръки за начална терапия		
При пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН, които са изложени на висок риск за смърт, трябва да се обмисли първоначална комбинирана терапия с PDE5i, ERA и i.v./s.c. аналози на простациклин ^d	IIa	C
Препоръки за вземане на решения за лечение по време на проследяването		
При пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН, които са изложени на умерен-нисък риск за смърт на фона на терапия с ERA/PDE5i, трябва да се обмисли добавяне на селексиаг ⁴¹⁹	IIb	B
При пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН, които са изложени на умерен-висок или висок риск за смърт на фона на терапия с ERA/PDE5i, трябва да се обмисли добавяне на i.v./s.c. аналози на простациклин и насочване за оценка на LTx	IIa	C
При пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН, които са изложени на умерено-нисък риск от смърт на фона на терапия с ERA/PDE5i, може да се вземе предвид преминаване от PDE5i към риоцигуат ⁴²⁹	IIb	B

Препоръки Таблица 8В

Препоръки	GRADE		Клас ^b	Ниво ^c
	Качество на доказателствата	Препоръчителна сила		
Препоръки за начална терапия				
При пациенти с ИБАХ/ НРАН/ДРАН, които са с нисък или умерен риск за смърт, се препоръчва първоначална комбинирана терапия с PDE5i и ERA ¹⁶⁶	Ниски	Условни	I	B

CI, сърдечен индекс; DLCO, белодробен дифузионен капацитет за въглероден моноксид; ДРАН, белодробна артериална хипертония, свързана с лекарства; ERA, ендотелин рецепторен антагонист; HFpEF, сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; НРАН, наследствена белодробна артериална хипертония; ИБАХ, идиопатична белодробна артериална хипертония; i.v., интравенозно; LTx, белодробна трансплантация; БАХ, белодробна артериална хипертония; PDE5i, инхибитор на фосфодиестераза 5; БСС, белодробно съдово съпротивление; ДПН, деснопредсърдно налягане; s.c., подкожно; SVI, индекс на ударния обем; WU, единици по Wood.

^a Кардиопулмонални коморбидности се срещат предимно при пациенти в напреднала възраст и включват рискови фактори за HFpEF като затлъстяване, диабет, коронарна болест на сърцето, анамнеза за хипертония и/или нисък DLCO.

^b Клас на препоръките.

^c Ниво на доказателственост.

^d Първоначална тройна комбинирана терапия, включваща i.v./s.c. простациклинови аналози също могат също да се вземат предвид при пациенти с умерен риск, но тежки нарушения в хемодинамиката (напр. ДПН ≥ 20 mmHg, CI < 2.0 L/min/m², SVI < 31 mL/m² и/или БСС ≥ 12 WU).

бидности са недостатъчно представени в клиничните проучвания, тествани стратегии за лечение и комбинираната терапия при пациенти с БАХ. Съображенията за лечение на

пациенти с БАХ и кардиопулмонални коморбидности са обобщени в Раздел 6.3.4.3.

За пациенти с нисък или умерен риск се препоръчва първоначална комбинирана терапия с ERA и PDE5i. Този подход е оценен в проучването AMBITION, което сравнява първоначалната комбинирана терапия с използване на амбрисентан в таргетна доза 10 mg веднъж дневно и тадалафил в таргетна доза 40 mg веднъж дневно спрямо първоначална монотерапия с едно от двете лекарства.¹⁶⁶ В AMBITION са включени предимно пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН или БАХ-СТБ. Първичната крайна точка е времето до първо събитие на клиничен неуспех (комбинация от смърт, хоспитализация поради влошена БАХ, прогресия на заболяването или незадоволителен дългосрочен клиничен отговор). Рисковото отношение (HR) за първичната крайна точка в групата с комбинирана терапия спрямо обединената група с монотерапия е 0,50 (95% доверителен интервал [CI], 0,35–0,72; $P < 0,001$) и има значителни подобрения в 6MWD и NT-proBNP в групата на първоначална комбинирана терапия. В края на проучването 10% от пациентите на първоначална комбинирана терапия са починали в сравнение с 14% от пациентите, лекувани с първоначална монотерапия (HR 0,67; 95% CI, 0,42–1,08).⁴²⁰

В проучването TRITON нелекувани до този момент пациенти с БАХ са рандомизирани на първоначална двойна комбинирана терапия с мацитентан и тадалафил или на първоначална тройна комбинирана терапия с мацитентан 10 mg веднъж дневно, тадалафил в таргетна доза от 40 mg веднъж дневно и селексилаг до 1600 µg o.d.⁴²¹ В TRITON са включени предимно пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН или БАХ-СТБ. На 26-та седмица БСС е редуцирано с 52% и съответно 54% на фона на двойна или тройна комбинирана терапия, а 6MWD се е увеличил с 55 m и съответно 56 m. Геометричните средни стойности на съотношението NT-proBNP от изходното ниво до седмица 26 са били съответно 0,25 и 0,26. Следователно TRITON не показва полза от пероралната тройна спрямо пероралната двойна комбинирана терапия, но потвърждава, че с първоначалната комбинирана терапия с ERA/PDE5i могат да бъдат получени съществени подобрения в хемодинамиката и физическия капацитет. Необходими са допълнителни проучвания, за да се определи дали пероралната тройна комбинирана терапия влияе върху дългосрочните резултати.

Въз основа на доказателствата, генерирани от тези и други проучвания,^{303,422–424} първоначалната двойна комбинирана терапия с ERA и PDE5i се препоръчва при новодиагностицирани пациенти, които са с нисък или умерен риск. Първоначалната перорална тройна комбинирана терапия не се препоръчва, предвид сегашната липса на доказателства в подкрепа на тази стратегия. При пациенти с висок риск трябва да се има предвид първоначална тройна комбинирана терапия, включваща i.v./s.c. аналог на простациклин.^{426,427} Въпреки признаването, че доказателствата за този подход са ограничени до серии от случаи, има консенсус, че тази стратегия има най-голяма вероятност за успех, особено предвид данните от Френския регистър, показващи, че първоначалната тройна комбинирана терапия, включваща i.v./s.c. аналогът на простациклин се свързва с по-добра дългосрочна преживяемост, отколкото монотерапията или терапията с двойна комбинация.⁴²⁸ Първоначалната терапия с тройна комбинация, включваща i.v./s.c. аналог на простациклин, трябва да се има предвид и при пациенти с умерен риск, представящи се с тежки нарушения в хемодинамиката (напр. ДПН ≥ 20 mmHg, CI $< 2,0$ L/min/m², SVI < 31 mL/m² и/или БСС ≥ 12 WU).^{238,426}

Препоръки

Таблица 9: Препоръки за първоначална перорална лекарствена комбинирана терапия за пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония без съпътстващи кардиопулмонални заболявания

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се първоначална комбинирана терапия с амбрисентан и тадалафил ^{166,420,423}	I	B
Препоръчва се първоначална комбинирана терапия с мацитентан и тадалафил ^{421,430}	I	B
Трябва да се вземе предвид начална комбинирана терапия с други ERAs и PDE5is ³⁰³	IIa	B
Не се препоръчва начална комбинирана терапия с мацитентан, тадалафил и селексилаг ⁴²¹	III	B

ERA, ендотелин рецепторен антагонист; PDE5i, инхибитор на фосфодиестераза 5.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Препоръките за първоначална перорална двойна комбинирана терапия се основават на PICO въпрос I (Допълнителни данни, Раздел 6.2). Въпреки че качеството на доказателствата е ниско, първоначалната перорална комбинирана терапия с ERA и PDE5i постига важни цели за подобряване на симптомите (функционален клас), физическия капацитет, сърдечните биомаркери и намаляване на хоспитализациите.

6.3.4.2. Решения за лечение по време на проследяване при пациенти без кардиопулмонални коморбидности

Пациентите с БАХ се нуждаят от редовно проследяване, включващо доколко терапията е подходяща за пациента. Пациентите, които постигат нискорисков статус, имат много по-добра дългосрочна преживяемост в сравнение с пациентите с умерено- или високорисков статус.^{292,295,296} Ето защо постигането и поддържането на нискорисков профил е ключова цел при лечението на пациенти с БАХ.

Няколко клинични проучвания оценяват безопасността и ефикасността на последователната комбинирана терапия при пациенти с БАХ. SERAPHIN включва 742 пациенти с БАХ, предимно с ИБАХ/НРАН/ДРАН и БАХ-СТБ, 63,7% от които са получавали друго лекарство за БАХ по време на набирането им, най-вече силденафил.¹⁶⁷ В подгрупата пациенти, получаващи терапия за БАХ, дневна доза от 10 mg мацитентан намалява риска за клинично влошаване в сравнение с плацебо (HR 0,62; 95% CI, 0,43–0,89).¹⁶⁷

В проучване GRIPHON се оценява безопасността и ефикасността на селексилаг.⁴¹⁹ Това проучване включва 1156 пациенти с БАХ, повечето от които също с ИБАХ/НРАН/ДРАН или с БАХ-СТБ, които не са били лекувани или са получавали стандартна терапия с ERA, PDE5i или комбинация от двете. Селексилаг в доза до 1600 µg два пъти дневно е бил свързан с намален риск за клинично влошаване, независимо от придружаващото лечение. При пациенти, получили комбинирана терапия с ERA/PDE5i (n=376), рискът за клинично влошаване е бил по-нисък при селексилаг отколкото при плацебо (HR 0,63; 95% CI, 0,44–0,90).⁴³¹

Ефектите на комбинираната терапия върху дългосрочната преживяемост при пациенти с БАХ остават неясни. Мета-анализ от 2016 г. показва, че комбинираната терапия (първоначална и последователна) е била свързана със значително намаляване на риска за клинично влошаване (релативен риск [RR] 0,65; 95% CI,

0,58–0,72; $P < 0,0001$);⁴³² общата смъртност обаче не е намаляла (RR 0,86; 95% CI, 0,72–1,03; $P = 0,09$), а значителна част от пациентите са имали епизоди на клинично влошаване или са починали, въпреки че са получавали комбинирана терапия. Освен това данни от регистри показват, че употребата на комбинирана терапия се е увеличила от 2015 г. насам, но няма явно подобрение на общата преживяемост.^{428,433,434} Тези данни се подкрепят и от едно проучване, което показва, че по-малко от половината от пациентите, получаващи първоначална комбинирана терапия с ERA и a PDE5i, са постигнали и са останали с нискорисков профил.⁴²²

Превключването от PDE5is към риоцигуат е изследвано като стратегия за ескалация на лечението.^{429–435} REPLACE е рандомизирано, контролирано, проучване с отворен протокол, което включва пациенти на терапия, базирана на PDE5i, които са били във ФК по СЗО III и са имали 6MWD от 165–440 m.⁴²⁹ Проучването включва предимно пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН или БАХ-СТБ, рандомизирани да продължат приема на PDE5i или да преминат от PDE5i към риоцигуат в доза до 2,5 mg три пъти дневно. Проучването постига своята първична крайна точка, наречена „клинично подобрение“, което е комбинация от предварително определени подобрения в 6MWD, ФК по СЗО и NT-proBNP на 24-та седмица. Клинично подобрение на 24-та седмица е демонстрирано при 41% от пациентите преминали на риоцигуат и при 20% от пациентите, които са останали на PDE5i (шансов коефициент [OR] 2,78; 95% CI, 1,53–5,06; $P = 0,0007$). В допълнение, по-малко пациенти в групата на риоцигуат са имали клинично влошаване (OR 0,10; 95% CI, 0,01–0,73; $P = 0,0047$).

Въз основа на доказателствата, обобщени по-горе, могат да се направят следните препоръки за решения за лечение по време на проследяването:

1. При пациенти, които постигат нискорисков статус с първоначалната си терапия за БАХ, се препоръчва продължаване на лечението.
2. При пациенти, които са със умерено-нисък риск, въпреки че получават терапия с ERA/PDE5i, трябва да се има предвид добавяне на селекципак, за да се намали рискът от клинично влошаване. При тези пациенти може също да се обмисли преминаване от PDE5i към риоцигуат.
3. При пациенти, които са изложени на умерено-висок или висок риск на фона на перорални терапии, трябва да се вземе предвид добавяне на i.v. епопростенол или i.v./s.c. трепростинил и насочване за оценка за LTx.^{309,436} Ако до-

Препоръки

Таблица 10: Препоръки за комбинирана последователна лекарствена терапия при пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Общи препоръки за последователна комбинирана терапия		
Препоръчва се ескалацията на лечението да се базира на рискова оценка и на общи стратегии за лечение (вж. Фигура 9)	I	C
Доказателства от проучвания с комбинирана крайна точка за заболяемост/смъртност като първична мярка за резултат		
Добавянето на мацитентан към PDE5is или перорални/инхалаторни аналози на простаглицлин се препоръчва за намаляване на риска от заболяемост/смъртност ^{167,168,437}	I	B

Продължава

Продължение

Добавянето на селекципак към ERAsc и/или PDE5is се препоръчва за намаляване на риска от заболяемост/смъртност ^{418,419}	I	B
Добавянето на перорален трепростинил към монотерапия с ERA или PDE5i/риоцигуат се препоръчва за намаляване на риска от заболяемост/смъртност ^{412,413,415}	I	B
Не се препоръчва добавяне на бозентан към силденафил за намаляване на риска от заболяемост/смъртност ⁴¹⁹	III	B
Доказателства от проучвания с промяна в 6MWD като първична мярка за резултат		
Добавянето на силденафил към епопростенол се препоръчва за подобряване на физическия капацитет ^{392,438}	I	B
Добавянето на инхалаторен трепростинил към монотерапия със силденафил или бозентан трябва да се вземе предвид за цел подобряване на физическия капацитет ^{411,439}	IIa	B
Добавянето на риоцигуат към бозентан трябва да се вземе предвид с цел подобряване на физическия капацитет ^{395,440}	IIa	B
Добавянето на тадалафил към бозентан би могло да се вземе предвид за подобряване на физическия капацитет ³⁹³	IIb	C
Добавянето на инхалаторен илопрост към бозентан би могло да се вземе предвид за подобряване на физическия капацитет ^{441,442}	IIb	B
Добавянето на амбрисентан към силденафил би могло да се вземе предвид за подобряване на физическия капацитет ⁴⁴³	IIb	C
Добавянето на бозентан към силденафил би могло да се вземе предвид за подобряване на физическия капацитет ^{419,444}	IIb	C
Добавянето на силденафил към бозентан би могло да се вземе предвид за подобряване на физическия капацитет ^{444–446}	IIb	C
Биха могли да се вземат предвид други последователни двойни или тройни комбинирани терапии за подобряване на физическия капацитет и/или облекчаване на симптомите на БХ	IIb	C
Доказателства от проучвания с безопасност на комбинираната терапия като основна мярка за резултат		
Не се препоръчва комбиниране на риоцигуат и PDE5i ³⁸⁹	III	B

6MWD, извървяно разстояние в 6-имутния тест с ходене; ERA, ендотелин рецепторен антагонист; PDE5i, инхибитор на фосфодиестераза 5; БХ, белодробна хипертония.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c ERAs използвани в проучване GRIPHON са бозентан и амбрисентан.

^d Проучването PATENT plus изследва комбинацията от силденафил и риоцигуат; комбинирането обаче на риоцигуат с който и да е PDE5i е противопоказано.

бавянето на i.v./s.c. аналози на простаглицлин е неизпълнимо, може да се вземе предвид добавяне на селекципак или преминаване от PDE5i към риоцигуат.

6.3.4.3. Белодробна артериална хипертония с кардиопулмонални коморбидности

През последното десетилетие демографията и характеристиките на пациентите с ИБАХ са се променили, особено

в индустриализираните страни.⁴⁴⁷ В няколко съвременни регистъра средната възраст на пациентите, диагностицирани с ИБАХ, е ~60 или повече години.^{161,295,299,447,448} Много възрастни пациенти имат кардиопулмонални съпътстващи заболявания, което превръща в предизвикателство разграничаването между група 2 и група 3 БХ. Сред пациентите в напреднала възраст, диагностицирани с ИБАХ, се появява два основни фенотипа на заболяването. Единият фенотип (наричан тук фенотип на лявото сърце) се състои от пациенти в напреднала възраст, предимно жени, с рискови фактори за HFrEF (напр. хипертония, затлъстяване, диабет или коронарна болест на сърцето), но предкапиларна, а не посткапиларна БХ.^{449,450} ~30 % от тези пациенти имат анамнеза за предсърдно мъждене.¹⁶¹ Другият фенотип (наречен кардиопулмонален фенотип) се състои от пациенти в напреднала възраст, предимно мъже, които имат нисък DLCO (<45% от прогнозираната стойност), често са хипоксемични, имат дългогодишна анамнеза за тютюнопушене и имат рискови фактори за LHD.^{77,78,161,451} В клъстерен анализ на 841 новодиагностицирани пациенти с ИБАХ в регистъра COMPERA, 12,6% са имали класически фенотип на млади, пациенти, предимно жени, без кардиопулмонални коморбидности, 35,8% са с лев сърдечен фенотип, а 51,6% с кардиопулмонален фенотип.¹⁶¹

Няма основани на доказателства правила за определяне на фенотипа на пациента. Проучването AMBITION използва наличието на повече от три рискови фактора за LHD заедно с определени хемодинамични критерии за изключване на пациенти от първичния анализ.¹⁶⁶ Споменатият по-горе анализ от COMPERA обаче установи, че наличието на единичен рисков фактор може да промени фенотипа.¹⁶¹ Докато се очакват допълнителни данни, за определяне на фенотипа на пациента трябва да се използва цялостният му профил.

В сравнение с пациентите без кардиопулмонални коморбидности, пациентите с кардиопулмонални коморбидности отговарят по-слабо на лекарствата за БАХ, по-вероятно е да спрат терапията поради неефикасност или лоша поносимост, по-малко вероятно е да достигнат нискорисков статус и имат по-висока смъртност. Докато възрастово адаптираната смъртност при пациенти с лев сърдечен фенотип изглежда подобна на тази при пациенти с класическа БАХ, пациентите с кардиопулмонален фенотип и нисък DLCO имат особено висока смъртност.^{77,78,161,450,451}

Тъй като пациентите с кардиопулмонални коморбидности не са представени достатъчно или са изключени от проучванията за БАХ, не могат да бъдат направени препоръки за лечение, основаващи се на доказателства за тази популация пациенти. Данни от регистри показват, че повечето лекари използват PDE5i като основна терапия при тези пациенти. Понякога се използват ендотелин-рецепторни антагонисти или комбинации PDE5i/ERA, но честотата на прекъсване на лечението е по-висока, отколкото при пациенти с класическа БАХ.^{447,450} Субанализ от проучването AMBITION, който оценява отговора към терапията за БАХ при 105 пациенти, които са били изключени от първичния анализ поради лев сърдечен фенотип, установи, че тези пациенти, сравнени с пациентите в първичния анализ, са имали по-слабо клинично подобрене и по-висока вероятност за прекъсване на лечението поради безопасност и поносимост както при монотерапия, така и при първоначална комбинирана терапия.⁴⁴⁹ Данните от регистъра ASPIRE показваха, че пациентите с ИБАХ и кардиопулмонален фенотип са имали по-малко подобрене във физическия капацитет и PROMs в сравнение с пациентите с класическа ИБАХ.⁴⁵¹

При пациенти с лев сърдечен фенотип терапията с ERA е свързана с повишен риск от задръжка на течности.⁴⁴⁹ Освен това, при пациенти с кардиопулмонален фенотип терапията за БАХ може да причини спад на периферната кислородна сатурация.⁴⁵² Има малко публикувани данни относно употребата на простациклинови аналози или простациклинови рецепторни агонисти при тази популация пациенти.⁴⁵³

Липсата на солидни доказателства за лечението на пациенти в напреднала възраст с БАХ и кардиопулмонални коморбидности прави трудно даването на препоръки за лечение и пациентите трябва да бъдат съответно консултирани. При липса на доказателства, касаещи терапевтичните стратегии при тези пациенти, стратификацията на риска има ограничена полза за подпомагане на терапевтичните решения. При повечето от тези пациенти се препоръчва първоначална монотерапия (вижте Допълнителни данни, Таблица S3), като PDE5i са най-широко използвани по данни от регистри.¹⁶¹ По-нататъшните решения, касаещи терапията, трябва да се вземат на индивидуална основа в сътрудничество с центъра по БХ и лекуващите лекари.

Лечебният алгоритъм при пациенти с БАХ е показан във Фигура 9 и придружаващия раздел, описващ алгоритъма за лечение.

Препоръки

Таблица 11: Препоръки за лечение на невазореактивни пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония, които имат кардиопулмонални придружаващи заболявания^a

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
Препоръки за начална терапия		
При пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН и кардиопулмонални коморбидности трябва да се обмисли първоначална монотерапия с PDE5i или ERA	IIa	C
Препоръки за решения за лечение по време на проследяване		
При пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН с кардиопулмонални коморбидности с умерен или висок риск за смърт на фона на монотерапия с PDE5i или ERA, може да се вземе предвид допълнително лечение за БАХ на индивидуална основа	IIb	C

ДРАН, белодробна артериална хипертония, свързана с лекарства; ERA, ендотелин рецепторен антагонист; НРАН, наследствена белодробна артериална хипертония; ИБАХ, идиопатична белодробна артериална хипертония; БАХ, белодробна артериална хипертония; PDE5i, инхибитор на фосфодиестераза 5.

^a Сърдечно-белодробни коморбидности се срещат предимно при пациенти в напреднала възраст и включват рискови фактори за HFrEF като затлъстяване, диабет, коронарна болест на сърцето, анамнеза за хипертония и/или нисък DLCO.

^b Клас на препоръките.

^c Ниво на доказателственост.

6.3.5. Лекарствени взаимодействия

Сред лекарствата за БАХ клинично значими фармакокинетични взаимодействия се наблюдават между бозентан и силденафил (намалена плазмена концентрация на силденафил³⁸⁵), бозентан и хормонални контрацептиви (намалена ефикасност на контрацепцията³⁶¹) и бозентан и антагонисти на витамин K (VKAs) (потенциална необходимост от корекция на дозата на VKA³⁸⁶). Допълнителни фармакокинетични взаимодействия с потенциално клинично значение са изброени в Допълнителни данни, Таблица S4.

6.3.6. Интервенционална терапия

6.3.6.1. Балонна предсърдна септостомия и Potts шънт
Балонната предсърдна септостомия,^{454,455} чрез създаване на междупредсърден шънт, и Potts шънт,^{456–459} чрез свързване на лявата белодробна артерия и низходящата аорта, имат за цел декомпресия на дясното сърце и увеличаване на системния кръвоток, като по този начин подобряват системния кислороден транспорт въпреки артериалната кислородна десатурация. Тъй като тези процедури са сложни и свързани с висок риск, включително значителна смъртност, свързана с процедурата, те рядко се извършват при пациенти с БАХ и могат да се обмислят само в центрове с опит в тези техники.

6.3.6.2. Белодробна артериална денервация

Мотивите за извършване на денервация на белодробната артерия (PADN) се основават на повишения симпатиков тонус, характеризиращ БАХ, който е свързан с лоша прогноза.^{460,461} Въпреки че приносът на този механизъм за развитие на БАХ не е напълно изучен, той се свързва с вазоконстрикция и съдово ремоделиране чрез барорефлекс, медиран от рецептори за разтягане, разположени в бифуркацията на белодробните артерии.^{462,463} Прилагането на радиочестотна енергия върху тях подобрява непосредствено и хронично хемодинамичните променливи.⁴⁶⁴ Въпреки това, все още има недостатъчно доказателства от многоцентрови РКТ, демонстриращи ползат от PADN при пациенти, които вече получават препоръчаната медикаментозна терапия. Малко многоцентрово проучване изследва приложимостта на PADN с помощта на интраваскуларен ултразвуков катетър при пациенти, получаващи двойна или тройна терапия за БАХ;⁴⁶⁵ процедурата е безопасна и свързана с намаляване на БСС и увеличаване на бМWD и ежедневната активност. Въпреки че е потенциално обещаващ, на този етап PADN трябва да се счита за експериментален.

6.3.7. Напреднала деснокамерна недостатъчност

6.3.7.1. Лечение в интензивно отделение

Пациентите с БХ може да имат нужда от интензивно лечение за дясна СН, коморбидности (включително голяма хирургия) или и двете. Рискът от смъртност при такива пациенти е висок^{466,467} и, когато е възможно, в лечението трябва да се включват специализирани центрове. В допълнение към основните стандарти за интензивно отделение (ИО), при тези пациенти трябва да бъде внимателно мониторирана функцията на ДК. Неспецифичните клинични признаци на дясна СН с нисък сърдечен дебит включват бледа кожа с периферна цианоза, хипотония, тахикардия, намалено отделяне на урина и нарастващи нива на лактата. Неинвазивният мониторинг трябва да включва биомаркери (NT-proBNP и тропонин) и ехокардиография. Минималният инвазивен мониторинг се състои от централен венозен катетър в горната част на тялото за измерване на централното венозно налягане и централната венозна сатурация на кислорода, като последната отразява СО. Дясната сърдечна катетеризация или други форми на хемодинамична оценка трябва да се имат предвид при пациенти с напреднала дясна СН или в комплексни ситуации.⁴⁶⁸

Лечението при дясна СН трябва да се фокусира върху обратими тригери като инфекция, аритмия, анемия и други коморбидности. Балансът на течностите е от изключителна важност при тези пациенти, повечето от които се нуждаят от отрицателен баланс на течности за намаляване на ДК предна-товарване, подобрявайки по този начин геометрията и функ-

цията на ДК.⁴⁶⁸ Пациентите с нисък СО може да имат полза от лечението с инотропи; добутамин и милринон са най-често използваните съединения в тези ситуации. Поддържането на средно системно артериално налягане >60 mmHg е ключова цел при лечение на дясна СН, а пациентите с персистираща хипотония може да имат нужда от вазопресори като нореpineфрин или вазопресин. Интубацията и инвазивната механична вентилация трябва да се избягват при пациенти с напреднала ДК недостатъчност винаги когато е възможно поради висок риск от по-нататъшно хемодинамично влошаване и смърт. Лекарствата за белодробна артериална хипертония трябва да се вземат предвид индивидуално, като се отчита основното заболяване, съпътстващите заболявания и приеманите лекарства. При пациенти с новодиагностицирана БАХ с нисък СО трябва да се вземе предвид комбинирана терапия, включваща i.v./s.c. простаглицлинови аналози.⁴²⁶

6.3.7.2. Механична циркулаторна подкрепа

В специализираните центрове са налични различни форми на механична циркулаторна подкрепа за лечение на ДК недостатъчност, като вено-артериалната екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕКМО) е най-широко използваният подход. Механичната циркулаторна подкрепа се е превърнала в утвърден мост към трансплантация при пациенти с необратима дясна СН, но понякога се използва като мост към възстановяване при пациенти с лечими причини и потенциално обратима ДК недостатъчност.⁴⁶⁸ Не могат да се направят общи препоръки що се отнася до индикациите за механична циркулаторна подкрепа, която трябва да бъде индивидуализирана, като се вземат предвид факторите от страна на пациента и местните ресурси.^{469,470} Дългосрочната механична поддръжка, аналогична на устройствата за левокамерно асистирание (LVADs), все още не е налична за пациенти с БХ и терминална дясна СН.

Препоръки

Таблица 12: Препоръки за интензивно лечение на белодробна артериална хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При лечение на пациенти с дясна СН в ИО се препоръчва да се включат лекари с опит, да се лекуват причинните фактори и да се използват поддържащи мерки, включително инотропи и вазопресори, баланс на течностите и подходящи лекарства за БАХ	I	C
Механичната циркулаторна подкрепа може да бъде опция за избрани пациенти като мост към трансплантация или възстановяване и трябва да се вземе предвид междуболничен трансфер, ако такива ресурси не са налични на място	IIa	C

СН, сърдечна недостатъчност; ИО, Интензивно отделение; БАХ, белодробна артериална хипертония.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

6.3.8. Трансплантация на бял дроб и сърце-бял дроб

Белодробната трансплантация остава важна терапевтична възможност за пациенти с БАХ, рефрактерни на оптимизирана медикаментозна терапия. При пациенти с БАХ насочването към център за LTx трябва да се обмисля своевременно (Таблица 20):

Таблица 20: Критерии за белодробна трансплантация и включване в листата на чакащите при пациенти с белодробна артериална хипертония

Насочване
Потенциално подходящи пациенти, за които LTx би могла да бъде вариант в случай на неуспех на лечението
ЕКД/ЕРД умерено-висок или висок риск, или рисков скор REVEAL >7 въпреки адекватното лечение за БАХ
Прогресиращо заболяване или скорошна хоспитализация поради влошаване на БАХ
Необходимост от i.v. или s.c. терапия с простагличин
Известни или предполагаеми високорискови варианти, като PVOD или РСН, системна склероза или големи и прогресиращи аневризми на белодробната артерия
Признаци на вторична чернодробна или бъбречна дисфункция, дължаща се на БАХ или други потенциално живото-застрашаващи усложнения като повтаряща се хемоптиза
Включване в листата
Пациентът е напълно оценен и подготвен за трансплантация
Висок риск по ЕКД/ЕРД или REVEAL рисков скор >10 при подходящо лечение на БАХ, обикновено включващо i.v. или s.c. простагличинови аналози
Прогресивна хипоксемия, особено при пациенти с PVOD или РСН
Прогресираща, но не терминална чернодробна или бъбречна дисфункция, поради БАХ; животозастрашаваща хемоптиза
ЕРД, Европейско респираторно дружество; ЕКД, Европейско кардиологично дружество; i.v., интравенозно; LTx, белодробна трансплантация; БАХ, белодробна артериална хипертония; РСН, белодробна капилярна хемангиоматоза; PVOD, белодробна вено-оклузивна болест; s.c., подкожно.

(1) при неадекватен отговор към лечението въпреки оптимизираната комбинирана терапия; (2) при умерен-висок или висок риск за смърт (т.е. 1-годишна смъртност >10%, когато се оценява с утвърдени инструменти за стратификация на риска)⁴⁷¹ (вж. Раздел 6.2.7), който надвишава сегашната смъртност след LTx;⁴⁷² (3) когато пациентът имат вариант на заболяването, който се повлиява слабо от медикаментозна терапия, като PVOD или РСН.

При БАХ са извършвани както трансплантации сърце-бъбрек, така и двойна LTx. Понастоящем повечето пациенти получават двойна LTx, докато комбинираната трансплантация сърце-бъбрек е запазена за пациенти, които имат допълнителни некоригирани сърдечни заболявания.⁴⁷³ С въвеждането на скор за алокация на белия дроб (LAS), смъртността в списъка на чакащите е намалела, а шансовете за получаване на донорски орган са се увеличили.⁴⁷⁴ В някои страни пациенти

Препоръки

Таблица 13: Препоръки за белодробна трансплантация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се потенциално подходящи кандидати да бъдат насочени за оценка за LTx, когато имат неадекватен отговор към пероралната комбинирана терапия, оценено чрез умерено-висок или висок риск или рисков скор REVEAL >7	I	C
Препоръчва се да бъдат включени в листата за LTx пациенти, които са с висок риск за смърт или с рисков скор REVEAL ≥10, въпреки оптимизирана медикаментозна терапия, включваща s.c. или i.v. простагличинови аналози	I	C

i.v., венозно; LTx, белодробна трансплантация; s.c., подкожно.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

с тежка БАХ може да получат „изключителен LAS“. Някои други страни, които не използват LAS, са въвели успешно програми с висок приоритет за тези пациенти.⁴⁷⁵ Пациентът и неговите близки трябва да бъдат изцяло ангажирани в процеса на оценка за трансплантация и да бъдат информирани за рисковете и ползите, а окончателното решение трябва да бъде взето съвместно от пациента и медицинския екип (вж. Раздел 6.3.1.8). За пациенти с БАХ, които преживеят ранния посттрансплантационен период, дългосрочните резултати са добри. Проучване установи, че за пациенти с първична трансплантация по повод ИАБХ, които са оцелели до края на първата година, очакваната средна преживяемост е била 10,0 години.⁴⁷⁶

6.3.9. Алгоритъм на лечение, базиран на доказателства

Алгоритъм за лечение на пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН или БАХ-СТБ е представен на *Фигура 9*. Доказателствата в подкрепа на този алгоритъм са получени основно при пациенти с ИБАХ/НРАН/ДРАН или БАХ-СТБ без кардиопулмонални коморбидности. Пациенти с БАХ, свързана с HIV-инфекция, РоРН и БАХ, свързана с вродено сърдечно заболяване, не са включени или са недостатъчно представени в повечето проучвания за лечение на БАХ. Препоръките за лечение на тези пациенти са дадени в *Раздел 7*.

6.3.10. Диагностика и лечение на усложнения на белодробна артериална хипертония

6.3.10.1. Аритмии

Най-честите видове аритмии, наблюдавани при БАХ, са надкамерни, главно предсърдно мъждене и предсърдно трептене, докато честотата на камерните аритмии и брадиаритмиите е значително по-ниска.^{477–479} Трябва да се отбележи, че възрастта е независим рисков фактор за предсърдни аритмии. В проспективни проучвания честотата на предсърдните аритмии е била 3–25% за период на наблюдение от 5 години в кохорти, включващи предимно пациенти с ИБАХ.^{479–481}

При липса на специфични доказателства за БАХ, лечението с антикоагуланти при пациенти с БАХ и предсърдна аритмия трябва да следва препоръките за пациенти с други сърдечни заболявания.⁴⁷⁷

Пациентите с БАХ са особено чувствителни на хемодинамичния стрес по време на предсърдни аритмии, дължащ се на тахикардията и загубата на синхрон между предсърдия и камери. Поддържането на синусов ритъм е важна цел на лечението при тези пациенти. Новопоявилите се аритмии често водят до клинично влошаване и са свързани с повишена смъртност.⁴⁸¹ Обсервационни проучвания показват, че са възможни различни стратегии за контрол на ритъма, включително фармакологична кардиоверсия с антиаритмични лекарства, електрическа кардиоверсия и инвазивни процедури за катетърна аблация. С цел постигане или задържане на стабилен синусов ритъм трябва да се обмисли профилактика с антиаритмични лекарства без отрицателен инотропен ефект, като перорален амиодарон, въпреки че липсват специфични данни относно тяхната ефикасност. Ниска доза бета-блокери и/или дигоксин могат да се използват при избрани пациенти.

Катетърната аблация е предпочитаният подход за лечение на предсърдно трептене и някои други предсърдни тахикардии, въпреки че при пациенти с БАХ тя често е по-трудна от техническа гледна точка, отколкото при пациенти със структурно нормална дясна сърдечна камера.⁴⁸² Безопасността и ефикасността на техниките за аблация при предсърдно

мъждене, конкретно в популацията с БАХ, са несигурни и е възможно поради ремоделирането на дясното предсърдие тригери, които не се свързани с белодробните вени, да играят по-важна роля, отколкото при пациенти без БАХ.⁴⁸³

6.3.10.2. Хемоптиза

Хемоптиза, варираща от лека до животозастрашаваща, може да се появи при всички форми на БХ, но е особено честа при НРАН и БАХ, свързани с ВСБ. Белодробната хеморагия често произхожда от дилатирани бронхиални артерии;^{484–486} ето защо диагностичната оценка при пациенти с БАХ и хемоптиза трябва да включва контрастна КТ с артериална фаза. Дори ако източникът на кръвене не може да бъде локализиран, се препоръчва емболизация на разширени бронхиални артерии при пациенти с умерена до тежка хемоптиза или повтарящи се епизоди на лека хемоптиза. Белодробна трансплантация трябва да се има предвид при пациенти с рецидиваща и тежка хемоптиза въпреки оптимизираното лечение.

6.3.10.3. Механични усложнения

Механичните усложнения при пациенти с БАХ обикновено възникват от прогресиращата дилатация на белодробната артерия и включват аневризми, разкъсване и дисекция на белодробната артерия, както и компресия на съседни структури като ствола на лявата коронарна артерия, белодробните вени, главните бронхи и рекурентните ларингеални нерви.^{487–492}

Наличието на аневризмата на белодробната артерия е била независим предиктор за повишен риск от внезапна сърдечна смърт в едно проучване.⁴⁹² Симптомите и признаците са неспецифични; в повечето случаи пациентите са безсимптомни и тези усложнения се диагностицират случайно. Аневризмите на белодробната артерия обикновено се откриват по време на ехокардиография и се визуализират най-добре чрез КТ или ЯМР с контрастно усилване. Възможностите за лечение на асимптомна аневризма или дисекция на белодробната артерия не са добре дефинирани. LTx трябва да се разглежда в избрани случаи.^{490,493}

При пациенти с компресивен синдром на ствола на лявата коронарна артерия, перкутанното коронарно стентирание е ефективно и безопасно лечение.⁶² При пациенти с асимптомна компресия на ствола на лявата коронарна артерия или нетежко компрометиране на нейната анатомия, оценката с интраваскуларен ултразвук или измерване на коронарно налягане може да помогне за избягване на ненужни интервенции.⁴⁹⁴

6.3.11. Грижи в края на живота и етични проблеми

Клиничният ход на БАХ може да бъде характеризирани с прогресивно влошаване и отделни епизоди на остра декомпенсация. Очакваната продължителност на живота е трудна за прогнозиране, тъй като пациентите могат или да умрат бавно в резултат на прогресираща дясна СН или да загинат от внезапна сърдечна смърт.

Грижата, ориентирана към пациента, е от съществено значение при лечението на БАХ. Информация за тежестта на заболяването и възможната прогноза трябва да се предостави при първоначалната диагноза, но емпатичната и изпълнена с надежда комуникация, както и даването на надежда, е от съществено значение, в съответствие с Раздел 6.3.1.8. В подходящия момент откритата и искрена комуникация ще даде дава възможност за планиране и обсъждане на страховете, притесненията и желанията на пациента и в крайна сметка допринесе за вземане на окончателно, добре информирано и съвместно решение за лечение с медицинския екип.

Пациентите, приближаващи края на живота си, се нуждаят от честа оценка на техните нужди от мултидисциплинарен екип. В напредналите стадии, имайки предвид, че кардиопулмоналната ресусцитация при тежка БАХ има лош изход, може да се вземе решение пациентът да не бъде ресусцитиран. Това може да му даде възможност да остане на предпочитаното от него място за грижи в края на живота си. Трябва да се обърне внимание на контрола на тревожността и предписването на подходящи лекарства, като същевременно се преустановят лекарства, които вече не са необходими, което може да включва лекарства за БАХ. Добре информираната психологическа, социална и духовна подкрепа също е жизненоважна. Трябва да се потърсят специализирани палиативни грижи за пациенти, чиито нужди са извън експертизата на екипа по БХ.³⁴⁶

6.3.12. Нови лекарства в напреднала фаза на разработка (фаза 3 проучвания)

Белодробната артериална хипертония остава нелечимо заболяване с висока смъртност, въпреки употребата на лекарства за БАХ, които са насочени главно към дисбаланса на вазоактивните фактори. Нови средства, които в момента са във фаза 3 на разработване, са ралинепаг и сотатерцепт. Ралинепаг е перорално наличен простаглицлинов рецепторен агонист, който във фаза 2 РКП, включващо 61 пациенти с БАХ, е подобрил БСС в сравнение с плацебо след 22 седмици лечение.⁴⁹⁵ Сотатерцепт – фузионен протеин, включващ извънклетъчния домен на рецептора на човешкия активин тип IIA, свързан с Fc домена на човешкия имуноглобулин G1 – действа като лиганден капан за членове на суперсемејството на трансформиращия растежен фактор (TGF)- β , като по този начин възстановява баланса между стимулиращи и инхибиращи растежа пътища.⁴⁹⁶ Във фаза 2 РКП, което включва 106 пациенти с БАХ, лекувани в продължение на 24 седмици, s.c. сотатерцепт е намалил БСС при пациенти, лекувани със стандартна терапия за БАХ;⁴⁹⁶ наблюдавани са и подобрения на 6MWD и NT-proBNP.⁴⁹⁶

7. Специфични подгрупи белодробна артериална хипертония

7.1. Белодробна артериална хипертония, свързана с лекарства и токсини

Няколко лекарства и токсини са свързани с развитието на БАХ или PVOD/PCN. В исторически план някои потискащи апетита средства и токсичното рапично масло са най-известните примери, докато в наши дни по-често срещани причини са метамфетамините, интерфероните и някои тирозин киназни инхибитори (Таблица 7). Белодробната артериална хипертония е рядко усложнение при пациенти, изложени на тези лекарства, а много от тези лекарства са свързани също с други белодробни усложнения като паренхимни белодробни заболявания или плеврални изливи. Тези белодробни усложнения могат да възникнат едновременно.

БАХ, свързана с метамфетамин, се съобщава главно в САЩ, където в някои центрове е установено, че 20-29% от иначе идиопатичните случаи на БАХ са свързани с упо-

требата на метамфетамин.⁴⁹⁷⁻⁴⁹⁸ В сравнение с пациентите с ИБАХ, тези с БАХ, свързана с метамфетамин, са имали по-тежко нарушена хемодинамика и по-висока смъртност.⁴⁹⁸ Алфа и бета-интерфероните също се свързват с развитието на БАХ.⁴⁹⁹ Същото важи и за някои инхибитори на тирозин-киназата, особено дазатиниб, но също и босутиниб и понатиниб.^{40,500}

Индуцираната от лекарства или токсини БАХ винаги трябва да се има предвид при пациенти с необяснима диспнея при усилие или други предупредителни признаци. Диагностичният подход трябва да бъде същият като при други форми на БХ, а диагнозата обикновено се поставя чрез изключване на други форми на БХ при пациенти, които са били изложени на лекарства, свързани с развитие на БАХ.

Лечението на ДРАН следва същите основни принципи като лечението на други форми на БАХ. Важно е, че частично или пълно обратно развитие на БАХ е докладвано след спиране на причиняващия агент, поне що се отнася до интерфероните и дазатиниб.⁴⁹⁹⁻⁵⁰⁰ Следователно мултидисциплинарното лечение на пациента трябва да включва спиране на предполагаемите причинители, след диагностициране на БАХ (вижте също Препоръки на ЕКД 2022 г. по кардионеврология).⁵⁰¹ При пациенти с лека БХ и нискорисков профил може да е достатъчно само спирането на тригера, като се препоръчва тези пациенти да бъдат наблюдавани в продължение на 3-4 месеца, преди да се има предвид включване на терапия за БАХ. Терапията за белодробна артериална хипертония трябва да се започне при пациенти, които не нормализират своята хемодинамика след спирането или при пациенти с по-напреднала БАХ в момента на диагностициране. За разлика от други форми на БАХ, често е възможна деескалация на терапията с БАХ в хода на заболяването.⁵⁰⁰ Лекарите трябва да имат предвид, че ДРАН може да има характеристики на PVOD/PCH, особено при пациенти, лекувани с алкилиращи агенти като митомицин С или циклофосфамид. Информираността на здравните специалисти е от съществено значение за идентификация на случаи на ДРАН и докладване на нежеланите ефекти на фармацевтични продукти.

Препоръки

Таблица 14: Препоръки за белодробна артериална хипертония, свързана с лекарства или токсини

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се да се постави диагноза БАХ, свързана с лекарства или токсини, при пациенти, които са имали съответна експозиция и при които са изключени други причини за БХ	I	C
При пациенти със съмнение за свързана с лекарства или токсини БАХ се препоръчва, ако е възможно, незабавно спиране на причинителя	I	C
Незабавна терапия за БАХ трябва да се вземе предвид при пациенти, които при поставяне на диагнозата имат БАХ с умерен/висок риск	IIa	C
Пациентите с нискорискова БАХ трябва да бъдат преоценени 3-4 месеца след спиране на предполагаемото лекарство или токсин и може да се има предвид терапия на БАХ, когато хемодинамиката не се е нормализирала	IIb	C

БАХ, белодробна артериална хипертония; БХ, белодробна хипертония.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

7.2. Белодробна артериална хипертония, свързана със заболяване на съединителната тъкан

Белодробната артериална хипертония е добре известно белодробно съдово усложнение на SSc,^{173,502-504} системен лупус еритематозус (СЛЕ),⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁷ смесена СТБ,⁵⁰⁶ и, рядко, дерматомиозит⁵⁰⁸ и синдром на Sjögren.⁵⁰⁹ Връзка между ревматоидния артрит и БАХ обаче не е установена.⁵¹⁰ След ИБАХ, БАХ-СТБ е вторият най-разпространен тип БАХ в западните страни.⁵¹¹

Системната склероза, особено в нейния ограничен вариант, представлява основната причина за БАХ-СТБ в Европа и САЩ (СЛЕ е по-често срещана в Азия).^{173,502,506} Разпространението на прекапиларна БХ в големи кохорти от пациенти със SSc е 5–19 %.^{173,502} При тези пациенти БХ може да възникне във връзка с ИББ504,512 или в резултат на БАХ,^{173,502-504,506} понякога с характеристики на венозно/капиларно засягане.^{504,513} Освен това, група 2 БХ-LHD също е често срещана, поради засягане на миокарда от SSc.^{504,514} Трябва да се отбележи, че пациентите със СЛЕ могат да се представят и с БАХ, LHD, ИББ и СТЕРН (най-вече в условията на антифосфолипиден синдром). Ето защо е много важно внимателно да се определи кой механизъм е водещ при даден пациент, тъй като това ще диктува лечението в контекста на едно многократно заболяване.

Клъстерен анализ, извършен при пациенти със SSc, показва, че прекапиларната БХ може да се характеризира в отделни групи, които се различават по прогноза.⁵⁰³ Едната, характеризираща се с наличие на обширна ИББ, и друга със силно нарушена хемодинамика, носят лоша прогноза, докато другите две показват или липса на ИББ, или наличие на ограничена ИББ, с леко до умеренорискова БАХ и относително благоприятна прогноза като цяло.⁵⁰³

7.2.1. Епидемиология и диагностика

Налице е силно преобладаване на женския пол при БАХ-СТБ (съотношение жени/мъже 4:1), а средната възраст при поставяне на диагнозата обикновено е >50 години, особено при SSc.^{173,502-511,513,515,516} При наличие на СТБ пациентите могат да имат съпътстващи заболявания като ИББ и да имат по-кратка преживяемост в сравнение с пациенти с ИБАХ.⁵⁰³ Некоригираният риск за смърт при БАХ-SSc в сравнение с ИБАХ е 2,9, а предикторите са в общи линии подобни на тези при ИБАХ.^{516,517} Симптомите и клиничната презентация също са подобни на тези при ИБАХ, а някои пациенти, за които се е смятало, че имат ИБАХ, могат да бъдат диагностицирани със свързана СТБ чрез внимателен клиничен преглед и имунологични скринингови тестове. За оценка на наличието на свързана ИББ или PVOD/PCH се препоръчва КТ на гръдния кош.^{504,513,515} Изолирано намаление на DLCO е често срещано при БАХ-СТБ.^{173,502-504}

Ехокардиографията в покой, комбинирана с други тестове, се препоръчва като скринингов тест при безсимптомни пациенти със SSc, последван от ежегодни оценки. Скринингът/ранното откриване се обсъжда в Раздел 5.3.1. При други СТБ не се препоръчва скрининг за БХ при липса на насочващи симптоми, но при наличие на симптоми трябва да се направи ехокардиография. Както и при други форми на БАХ, ДСК се препоръчва при всички случаи на съмнение за БАХ-СТБ за потвърждаване на диагнозата, определяне на тежестта и изключване на LHD.⁵⁰⁴

7.2.2. Терапия

Лекарствата за БАХ трябва да се предписват при БАХ-СТБ съгласно същия алгоритъм за лечение, както при ИБАХ (Фигура 9). Пациентите с БАХ-СТБ са включени в повечето от основните РКП за регулаторно одобрение на терапията за БАХ.⁵¹⁸ Някои аспекти на лечението на БАХ-СТБ се различават в зависимост от свързаната СТБ.⁵⁰⁶ Имуносупресивната терапия, комбинираща глюкокортикостероиди и циклофосфамид, може да доведе до клинично подобрене при пациенти със СЛЕ- или смесена СТБ-свързана БАХ,⁵⁰⁶ но не се препоръчва при БАХ-SSc.⁵¹⁹ Пациентите със SSc и други СТБ могат да имат ИББ и/или HFpEF, което трябва да се вземе предвид при започване на терапия на БАХ.^{504,515} При SSc дългосрочното съотношение риск/полза от пероралната антикоагулация е неблагоприятно поради повишен риск от кървене, докато VKA се препоръчват при БАХ-СТБ с тромбофилия (напр. антифосфолипиден синдром).³¹⁹

Подгрупов анализ на пациенти с БАХ-SSc, включени в РКП, проведени с монотерапия или комбинирана терапия с ERA, PDE5i, sGC стимулатори, простациклинови рецепторни агонисти, епопростенол и простациклинови аналози, показват положителни ефекти спрямо плацебо.^{301,401,519,520} В някои от тези проучвания, отговорът към терапията в подгрупата с БАХ-СТБ е бил по-слабо изразен, отколкото в подгрупата с ИБАХ.^{519,520} Непрекъснатата i.v. терапия с епопростенол е подобрила физическия капацитет, симптомите и хемодинамиката в 3-месечно РКП при БАХ-SSc.⁴⁰¹ Един ретроспективен анализ обаче показва по-добър ефект от i.v. епопростенол върху преживяемостта при БАХ в сравнение с БАХ-SSc.⁵²¹ При избора на терапия за БАХ в контекста на SSc и нейните системни прояви могат да се имат предвид други съдови увреждания като дигитални язви.⁵²²

Заболяването на съединителната тъкан не трябва да се разглежда като a priori противопоказание за LTx.⁵²³ Това е обстойно проучено при SSc, където се препоръчва мултидисциплинарен подход, оптимизиращ лечението на SSc преди, по време и след операцията.⁵²³ Показанията и противопоказанията за трансплантация трябва да бъдат адаптирани към спецификите на СТБ, със специален фокус върху засягането на храносмилателната система (гастро-езофагеална рефлуксна болест и чревно заболяване), сърцето, бъбреците и кожата.⁵²³

Препоръки

Таблица 15: Препоръки за белодробна артериална хипертония, свързана със заболяване на съединителната тъкан

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с БАХ, свързана със СТБ, се препоръчва лечение на основното заболяване съгласно настоящите препоръки. ^{166,167,419,524}	I	A
При пациенти с БАХ, свързана с СТБ, се препоръчва същият лечебен алгоритъм 2022, както при пациенти с ИБАХ	I	C

БАХ-СТБ, белодробна артериална хипертония свързана със съединително-тъканна болест; ИБАХ, идиопатична белодробна артериална хипертония.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

7.3. Белодробна артериална хипертония свързана с инфекцията с човешкия имунодефицитен вирус

Използването на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART) и напредъкът в лечението на опортюнистичните инфекции допринесоха за увеличаване на продължителността на живота при пациенти с HIV.^{525,526} В резултат от това спектърът от усложнения се измести към други хронични състояния, включително БАХ. Клиничните и хистопатологични находки при БАХ, свързана с HIV-инфекция (БАХ-HIV), имат много прилики с ИБАХ.^{1,527} С наличието на HAART, приложен в комбинация с терапии за БАХ, прогнозата на БАХ-HIV се подобри значително през последните години.^{526,528} Освен това, честотата на БАХ-HIV е намаляла успоредно с нарастващата наличност на HAART.⁵²⁸ Вzeti заедно, тези ефекти върху преживяемостта и честотата доведоха през последните десетилетия до стабилна честота на БАХ при пациенти с HIV. Френско популационно проучване показва, че разпространението на БАХ при лица с HIV инфекция е 0,46%, което е много близко до разпространението преди ерата на HAART.¹⁷⁷

Патогенезата на БАХ-HIV остава неясна. Няма доказателства за пряка роля на HIV в патогенезата на БАХ и, въпреки че присъства във възпалителни клетки в белите дробове, вирусът никога не е бил доказан в белодробни съдови лезии на пациенти с БАХ-HIV.⁵²⁹ Това предполага, че индиректно действието на вирусната инфекция върху възпалението и растежните фактори може да действа като отключващ фактор при предразположени пациенти.

7.3.1. Диагноза

Белодробната артериална хипертония, свързана с HIV, има еднаква клинична презентация с ИБАХ. Преди наличието на HAART към монента на диагностицирането повечето пациенти са били в III или IV ФК по СЗО. В наши дни пациентите се диагностицират при много по-леки симптоми и хемодинамични нарушения. Пациентите могат да имат други рискови фактори за БАХ като чернодробно заболяване (хроничен вирусен хепатит В или С) или излагане на лекарства или токсини. Пациентите с БАХ-HIV са по-често мъже и i.v. наркомани.^{403,526} Няма връзка между тежестта на БАХ и стадия на HIV инфекцията или степента на имунен дефицит.^{403,530} Поради ниската ѝ честота безсимптомните пациенти с HIV не трябва да бъдат подлагани на скрининг за БАХ. Въпреки това, ехокардиография трябва да се извърши при пациенти с необяснима диспнея, за да бъдат открити сърдечно-съдови усложнения, свързани с HIV, като миокардит, кардиомиопатия или БАХ. Дясната сърдечна катетеризация е задължителна за потвърждаване на диагнозата БАХ-HIV и за изключване на LHD.⁵²⁷

Белодробната артериална хипертония е независим рисков фактор за смърт при пациенти с HIV. През 1990-те години, преди наличието на HAART, пациентите с БАХ-HIV имаха лоша прогноза с 3-годишна преживяемост <50%.⁴⁰³ Общата преживяемост сега се е подобрила и пациентите с БАХ-HIV имат по-добра прогноза от повечето пациенти с други форми на БАХ.⁵²⁶

7.3.2. Терапия

Настоящите препоръки за лечение на БАХ-HIV до голяма степен се основават на данни от ИБАХ.^{25,26}

Лечението на БАХ-HIV с HAART е подобрило функционалния статус и преживяемостта в някои ретроспективни проучвания.^{525,526,531} Ето защо употребата на HAART при БАХ-HIV се препоръчва, независимо от вирусния товар и броя на CD4+ клетките.

Антикоагулацията не се препоръчва поради повишен риск от кървене и лекарствени взаимодействия.^{319,527} Пациентите с БАХ-HIV обикновено не отговарят на теста за остра вазореактивност и следователно не трябва да получават калциеви антагонисти.³⁷⁸

Проспективното проучване с отворен протокол BREATHE-4 показва, че бозентан подобрява значително ФК по СЗО, физическия капацитет, качеството на живот и хемодинамиката след 16 седмици при пациенти с БАХ-HIV.⁵³² В дългосрочни ретроспективни серии терапията с бозентан е била свързана с нормализиране на хемодинамиката при 10 от 59 пациенти.⁵³³ Бозентан потенциално взаимодейства с антиретровирусни лекарства и е необходимо внимателно наблюдение, когато се комбинира с HAART. Много малко пациенти с БАХ-HIV са включени в РКП с амбрисентан и мацитентан и от тези проучвания не може да се направи категорично заключение.

Положителните ефекти на силденафил и тадалафил при БАХ-HIV са докладвани в отделни случаи.^{534,535} Съобщава се за взаимодействия между PDE5i и протеазните инхибитори, водещи до значително повишаване на концентрациите на PDE5 – тези лекарства трябва да се започват в ниски дози с внимателно мониториране за потенциални странични ефекти, включително хипотония.^{536,537} Няма данни за употребата на sGC-стимулатори риоцигуат при БАХ-HIV.

Лечение с i.v. епопростенол е довело до значително подобрение на ФК по СЗО, физическия капацитет, хемодинамиката и преживяемостта при избрани пациенти с БАХ-HIV.^{403,538} Има много малко данни за употребата на i.v. или s.c. трепростинил или инхалаторен илопрост при БАХ-HIV.^{539,540}

Няма данни от клинични проучвания, касаещи употребата на комбинирана терапия за БАХ-HIV. Предвид липсата на подкрепящи доказателства и потенциалните опасения за безопасността, когато лекарства за БАХ се прилагат едновременно с антиретровирусни лекарства, се препоръчва първоначална монотерапия с лекарства за БАХ, последвана от индивидуализирано използване на комбинирана терапия при пациенти, които не постигат нискорисков профил.

Препоръки

Таблица 16: Препоръки за белодробна артериална хипертония, свързана с инфекция с човешкия имунодефицитен вирус

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с БАХ, свързана с HIV инфекция, се препоръчва антиретровирусно лечение в съответствие с настоящите препоръки ^{541,542}	I	A
При пациенти с БАХ, свързана с HIV инфекция, трябва да се обмисли първоначална монотерапия, последвана от секвенциална комбинация, ако е необходимо, като се вземат предвид коморбидностите и лекарствените взаимодействия	IIa	C

HIV, човешки имунодефицитен вирус; БАХ, белодробна артериална хипертония.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

7.4. Белодробна артериална хипертония, свързана с портална хипертония

Белодробна артериална хипертония, свързана с портална хипертония, обикновено наричана RoPH, се развива при 2–6% от пациентите с портална хипертония, със или без чернодробно заболяване. В регистрите на БАХ RoPH обхваща 5–15% от пациентите.^{543–545} Рядко пациенти с RoPH имат порто-системни шънтове при липса на портална хипертония (вродени екстра-хепатални каво-портални шънтове).⁵⁴⁶ RoPH обаче се различава от хепатопулмоналния синдром (HPS), който се характеризира с интрапулмонални съдови дилатации и хипоксемия. Важно е да се отбележи, че HPS и RoPH могат да се установят последователно или едновременно при пациенти с портална хипертония.⁵⁴⁷

7.4.1. Диагноза

Диагнозата на RoPH се основава на наличието на иначе необяснима прекапиларна БХ при пациенти с портална хипертония или порто-системен шънт. Диагностичният подход е както при други пациенти със suspectна или новооткрита БХ. Трансторакалната ехокардиография обикновено е първата неинвазивна оценка при пациенти със съмнение за БХ, а ехокардиографията се препоръчва и като инструмент за скрининг при пациенти, оценявани за чернодробна трансплантация. Тъй като пациентите с чернодробно заболяване често имат повишен CO, TRV показва тенденция към надценяване на PAP при тези пациенти. Ето защо ДСК с цялостна хемодинамична оценка е от съществено значение за потвърждаване на диагнозата БХ и за разграничаване на БАХ (с повишено БСС) от неklasифицирана БХ (с нормално БСС).

7.4.2. Терапия

Пациенти с неklasифицирана БХ (т.е. mPAP >20 mmHg, повишен CO и БСС ≤2,0 WU) трябва да се проследяват редовно, но не трябва да се лекуват с лекарства, одобрени за БАХ.

При пациенти с установена диагноза RoPH лечението трябва да следва същите общи принципи както при други пациенти с БАХ, като се вземат предвид тежестта на подлежащото чернодробно заболяване, индикацията за чернодробна трансплантация и потенциалните ефекти на лекарствата за БАХ върху газообмена, който може да се влоши от вазодилатори при пациенти с RoPH.^{548,549} Всички лекарства, одобрени за БАХ, по принцип могат да се използват за лечение на пациенти с RoPH, но като се има предвид, че тези пациенти обикновено се изключват от регистрационните проучвания. Независимо от това, различни серии от случаи подкрепят употребата на одобрените лекарства за БАХ. Най-голямата публикувана досега серия съобщава за 574 пациенти с RoPH, лекувани с различни лекарства за БАХ, предимно PDE5i или ERA, самостоятелно или в комбинация.⁵⁴⁵ Повечето пациенти (56,8%) са били в клас A по Child-Pugh по време на диагностицирането на БАХ. На първия контролен преглед, проведено 4.5 месеца след началото на лечението, е наблюдавано подобрение в хемодинамиката, ФК по СЗО, 6MWD и BNP/NT-proBNP; преживяемостта на 5-тата година е била 51%. При пациенти с леко чернодробно заболяване основните причини за смърт са били прогресия на БАХ и злокачествено заболяване, докато усложненията на чернодробното заболяване са били най-честата причина за смърт при пациенти с напреднало чернодробно заболяване. 5-годишната преживяемост на пациентите, претърпели чернодробна трансплантация (n=63), е била 81%.

Единственото РКП, посветено на лечението на PoPH, е PORTICO: 12-седмично проучване, което рандомизира 85 пациенти на мацитант (n=43) или плацебо (n=42).¹⁶⁸ PORTICO постига своята първична крайна точка, демонстрирайки значително намаляване на БСС спрямо изходното (средно геометрично съотношение 0,65; 95% CI, 0,59–0,72; P < 0,0001). Няма разлика обаче във вторичните крайни точки между двете групи, включващи ФК по СЗО, 6MWD и NT-proBNP.

7.4.2.1. Чернодробна трансплантация

Порто-пулмоналната хипертония сама по себе си не е индикация за чернодробна трансплантация. Белодробната артериална хипертония представлява риск за пациентите, подложени на чернодробна трансплантация поради тежестта на чернодробното заболяване. По исторически данни от Mayo Clinic, тежката БАХ с mPAP ≥ 50 mmHg е била свързана със 100% периоперативна смъртност. При пациенти с mPAP 35–50 mmHg и БСС $> 3,0$ WU смъртността също е висока – 50%.⁵⁵⁰ При кандидати за чернодробна трансплантация с БАХ таргетната медикаментозна терапия подобрява хемодинамиката и годността за трансплантация.^{545,551–554} Въпреки това, хемодинамичните критерии за успешна чернодробна трансплантация не са твърдо установени. Международното дружество за чернодробна трансплантация предлага хемодинамични таргети за mPAP < 35 mmHg и БСС < 5 WU или mPAP ≥ 35 mmHg и БСС < 3 WU при пациенти, получаващи терапия за БАХ, но с уговорката, че тези критерии трябва да бъдат допълнително валидирани.¹⁷⁵ mPAP ≥ 45 mmHg се счита за абсолютно противопоказание за чернодробна трансплантация.¹⁷⁵

Препоръки

Таблица 17: Препоръки за белодробна артериална хипертония свързана с портална хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Ехокардиография се препоръчва при пациенти с чернодробно заболяване или портална хипертония с признаци или симптоми, подсказващи БХ, и като инструмент за скрининг при пациенти, оценявани за чернодробна трансплантация или за трансюгуларен портосистемен шънт	I	C
Препоръчва се пациентите с БАХ, свързана с портална хипертония, да бъдат насочвани към центрове с опит в лечението и на двете заболявания	I	C
При пациенти с БАХ, свързана с портална хипертония, трябва да се има предвид първоначална монотерапия, последвана ако е необходимо от комбинация, като се вземат предвид подлежащото чернодробно заболяване и индикациите за чернодробна трансплантация	IIa	C
Трансплантация на черен дроб трябва да се вземе предвид на индивидуална основа при пациенти с БАХ, свързана с портална хипертония, когато БСС е нормално или почти нормално на фона на терапия за БАХ	IIa	C
Лекарствата, одобрени за БАХ, не се препоръчват при пациенти с портална хипертония и неклаифицирана БХ (т.е. повишено mPAP, висок СО и нормално БСС)	III	C

mPAP, средно пулмонално артериално налягане; СО, сърдечен дебит; БАХ, пулмонална артериална хипертония; БХ, белодробна хипертония; БСС, белодробно съдово съпротивление.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

При пациенти с PoPH, които са претърпели успешна чернодробна трансплантация, деескалацията или преустановяването на лечението за БАХ често е възможно, но трябва да се извършва на индивидуална основа.^{551,554}

7.5. Белодробна артериална хипертония свързана с вродено сърдечно заболяване при възрастни

Наличието на БХ при възрастни с ВСБ има негативен ефект върху естествения ход на ВСБ и влошава клиничния статус и прогнозата.⁵⁵⁵ Белодробната артериална хипертония, свързана с ВСБ при възрастни, е включена в група 1 на клиничната класификация на БХ (Таблица 6) и представлява хетерогенна популация пациенти. Посткапиларна БХ при възрастни с ВСБ (напр. систолна или диастолна, системна, камерна дисфункция в комбинация с шънтови лезии или сложна ВСБ при възрастни и системна атриовентрикуларна клапна дисфункция) трябва да се изключи, за да се определи по-нататъшното лечение. По-долу е представена специфична клинична класификация (Таблица 21), за да се характеризира по-добре БАХ, свързана с ВСБ при възрастни. Някои сложни ВСБ са свързани с вродени аномалии на белодробното съдово дърво, водещи до сегментна БХ. При сегментна БХ, един или повече, но не всички сегменти на белия(те) дроб(ове) са хипертензивни и всяка хипертензивна област може да се прояви с БХ с различна тежест, докато други части на белодробното съдово русло могат да бъдат хипопластични. Белодробната атрезия с междуклапна септален дефект и системни към белодробни колатерали е най-често срещаното състояние, но други сложни ВСБ могат също да доведат до сегментна БХ.

Приблизително 3–7% от пациентите с ВСБ при възрастни в крайна сметка ще развият БАХ. Среща се по-често при жени, а честотата зависи от подлежащата лезия и нараства с възрастта и възрастта при затваряне на дефекта.⁵⁵⁶ Изчислената честота на БАХ при пациенти след коригиране на проста сърдечна малформация е 3%.⁵⁵⁷ Епидемиологията на БАХ, свързана с ВСБ при възрастни, се очаква да се промени поради напредъка в диагностичната и терапевтична педиатрична кардиология, което води до по-малко пациенти с прости ВСБ в зряла възраст и повече пациенти със сложни лезии и/или затворени дефекти, които развиват БАХ в зряла възраст.⁵⁵⁸

Клиничното представяне на синдрома на Eisenmenger, напреднала форма на БАХ, свързана с ВСБ при възрастни, се характеризира с полиорганни ефекти от хроничната хипоксемия, включително цианоза, както и хематологични промени, включително вторична еритроцитоза и тромбозопения. Основните симптоми са диспнея, умора и синкоп. Синдромът на Eisenmenger може също да се прояви с хемоптиза, гръдна болка, мозъчно-съдови инциденти, мозъчни абсцеси, нарушения на коагулацията и внезапна смърт. Пациентите с ВСБ при възрастни и синдром на Даун са изложени на повишен риск от развитие на синдром на Eisenmenger.

7.5.1. Диагностика и оценка на риска

Диагностичното уточняване на БАХ, свързана с ВСБ при възрастни, трябва да се базира на наличието на симптоми и да включва анамнеза, физикален преглед, PFTs, АГА, образна диагностика (особено ехокардиография), тест с натоварване и лабораторни изследвания. Трябва да се отбележи, че

Таблица 21: Клинична класификация на белодробна артериална хипертония, свързана с вродено сърдечно заболяване

- (1) Синдром на Eisenmenger
Включва всички големи интра- и екстракардиални дефекти, които започват като системно-белодробни шънтови и прогресират до силно повишено БСС и обръщане на шънта (белодробно-системен) или двупосочно шънтиране. Обикновено са налице цианоза, вторична еритроцитоза и засягане на множество органи. Затварянето на дефектите е противопоказано.
- (2) БАХ свързана с преобладаващо системни към белодробни шънтови
 - Коригируеми^a
 - Некоригируеми
 Включва умерени до големи дефекти. БСС е леко до умерено повишено и все още преобладава системно-белодробно шънтиране, а цианозата в покой не е характерна
- (3) БАХ с малки/случайни^b дефекти
Значително повишено БСС при наличие на сърдечни дефекти, считани за хемодинамично незначими (обикновено дефекти на междупредсърдната преграда <2 cm от ефективния диаметър, измерен с ехокардиография), които сами по себе си не са причина за развитието на повишено БСС. Клиничната картина е много подобна на ИБАХ. Затварянето на дефектите е противопоказано.
- (4) БАХ след корекция на дефекта
Вроденото сърдечно заболяване е коригирано, но БАХ персистира веднага след корекцията, или рецидивира/се развива месеци или години след корекцията при липса на значителни постоперативни хемодинамични лезии.

ИБАХ, идиопатична белодробна артериална хипертония; БАХ, белодробна артериална хипертония; БСС, белодробно съдово съпротивление.

^a С операция или интраваскуларна перкутанна процедура, вижте също *Препоръчителна Таблица 18* за затваряне на шънта.

^b Размерът се отнася за възрастни пациенти. Въпреки това, включително при възрастни, простият диаметър може да е недостатъчен за определяне на хемодинамичната значимост на дефекта, а трябва да се вземат предвид още градиентът на налягането, размерът и посоката на шънта и съотношението на белодробния към системния кръвоток.

стандартните ехокардиографски критерии за откриване на БХ може да не са приложими при комплексна ВСБ при възрастни.⁵⁵⁹ За потвърждаване на диагнозата БАХ и определяване на терапевтичните интервенции е необходима дясна сърдечна катетеризация с оксиметрия за изчисляване на отношението белодробен кръвоток/системен кръвоток (Qp/Qs). Трябва да се избягва термодилуция при наличие на интракардиални шънтови, най-точен е директният метод на Fick. Белодробното съдово съпротивление може да бъде надценено поради еритроцитоза.⁵⁶⁰ Трябва да се направи интерпретация на инвазивната хемодинамика (вж. *Раздел 5.1.12*) в контекста на мултипараметричната оценка на физическия капацитет, лабораторните изследвания и образната диагностика.

Предиктори за по-лоша прогноза при БАХ, свързана с ВСБ при възрастни, са ФК по СЗО III–IV, непоносимост към натоварване, оценена чрез 6MWD или пикова VO_2 , анамнеза за хоспитализация поради дясна СН, биомаркери (NT-proBNP >500 pg/mL, C-реактивен протеин >10 mg/mL, висок серумен креатинин и ниски нива на албумин), жлезен дефицит и ехокардиографски показатели за ДК дисфункция.^{559,561} В сравнение с пациенти с ИБАХ, пациентите със синдром на Eisenmenger могат да имат относително стабилен дългосрочен ход на заболяването. Дясната камера се дебарасира от дясно-левия шънт, поддържайки СО за сметка на хипоксемия и цианоза. Въпреки това, прогнозата

при синдрома на Eisenmenger не е толкова благоприятна, колкото се смяташе преди.⁵⁶²

Както при други форми на БАХ, оценката на риска е важна за ръководенето на терапията, а при синдрома на Eisenmenger са описани специфични рискови фактори. Голямо многоцентрово проучване показва, че смъртността при възрастни със синдром на Eisenmenger се определя от наличието на претрикуспидален шънт, напредналата възраст, ниската кислородна сатурация в покой, липсата на синусов ритъм и наличието на перикарден излив.⁵⁶³

7.5.2. Терапия

Резултатите при БАХ, свързана с ВСБ при възрастни, се подобриха с навлизането на нови терапии за БАХ, напредъка в хирургичното лечение и периперативните грижи и екипния мултидисциплинарен подход в центровете за БХ. Тези пациенти трябва да бъдат лекувани от специализирани здравни специалисти. Обучението на пациентите, поведенческите промени и социалната и психологическа подкрепа са важни аспекти на лечението.

Затварянето на шънта (хирургично или интервенционално) може да се има предвид само при пациенти с преобладаващ системно-белодробен шънт без значително повишено БСС. Критерии за затваряне на дефекта въз основа на съотношението Qp/Qs и (изходно и/или след прицелно лечение на БАХ) БСС бяха предложени в Препоръки на ЕКД 2020 г. за лечение на вродени сърдечни заболявания при възрастни.¹⁰¹ Решения за затваряне на шънта не трябва да се вземат само на базата на хемодинамични измервания, а трябва да бъде следвана стратегия, включваща множество параметри. Затварянето на шънта например не е показано в случай на десатурация по време на натоварване с 6MWT или CPET или когато има вторична еритроцитоза, предполагаща динамично обръщане на шънта. Няма доказателства за дългосрочна полза от подхода „лекувай и коригирай“ при пациенти с БАХ, свързана с ВСБ при възрастни, с преобладаващ системно-белодробен шънт, поради което има нужда от бъдещи проспективни проучвания.⁵⁶⁴ Затварянето на дефекта е противопоказано при всички пациенти със синдром на Eisenmenger и също така може да има неблагоприятен ефект при пациенти с малки/случайни дефекти, чието заболяване протича подобно на ИБАХ.⁵⁶⁵ Няма налични проспективни данни за ползата от теста за вазореактивност, теста с балонна оклузия или белодробната биопсия, целящи оценка на операбилността и нормализирането на БСС след затваряне на дефекта.⁵⁶⁶

Пациентите с БАХ, свързана с ВСБ при възрастни, могат да се влошат клинично при различни обстоятелства като аритмия, по време на несърдечна операция, изискваща обща анестезия, дехидратация или хеморагия, тромбоемболия и белодробни инфекции. Операциите трябва да се ограничават до тези, които се считат за задължителни, и да се извършват в специализирани центрове с анестезиолози с опит при възрастни с ВСБ и БАХ. При пациенти със сепсис трябва да се подозира ендокардит, докато при тези с неврологични симптоми или новопоявило се главоболие трябва да се изключи церебрален абсцес, особено при тези с ниска кислородна сатурация и сложна анатомия. Препоръчва се да се избягват тежки физически натоварвания, но леките и умерени натоварвания изглежда са полезни.⁵⁶⁷ Пациентите трябва да получат всички препоръчвани ваксинации, както и профилактика за ендокардит при наличие на цианоза. Въпреки че бременни пациентки с ляво-десен шънт и стабилна, добре контролирана БАХ понасят добре бременността при специализирани грижи, при синдрома на Eisenmenger бременността все още

е свързана както с висока майчина смъртност, така и с фетални усложнения и при тези ситуации не се препоръчва,^{568,569} силно се препоръчва ефективна контрацепция. При тези пациенти се препоръчват дългодействащи, обратими контрацептивни импланти или вътрематочни устройства на базата на левоноргестрел.⁵⁷⁰

Вторичната еритроцитоза е необходима за адекватен транспорт и доставка на кислород, а рутинната флеботомия трябва да се избягва, винаги когато това е възможно. При симптоми на хипервискозитет при наличие на хематокрит >65% трябва да се подходи с подходяща хидратация. Дефицитът на желязо трябва да се коригира. Когато се прилага i.v. заместителна терапия с желязо, трябва да се обърне специално внимание за избягване на въздушна емболия по време на приложението.⁵⁷¹ Не е доказано, че терапията с кислород влияе върху преживяемостта.

Перорално антикоагулантно лечение с VKA би могло да се има предвид при пациенти с големи аневризми на белодробната артерия с тромбоза, предсърдни аритмии и предшествващи тромбоемболични инциденти, но с нисък риск от кървене. При пациенти с много висок Hb (>20 mg/dL) измерванията на стандартното международно нормализирано съотношение са по-малко точни и трябва да се използват цитратни епруветки. Що се отнася до използването на нови перорални антикоагуланти (NOACs), една голяма национална немска база данни за възрастни с ВСБ (включваща 106 лекувани с NOAC пациенти със синдром на Eisenmenger) показва, че употребата на NOAC се свързва с по-висок дългосрочен риск за кървене, големи нежелани сърдечно-съдови събития и смъртност в сравнение с VKA, поради което започването на NOAC трябва да бъде ограничено до центровете с опит при ВСБ при възрастни, при внимателна преценка на потенциалните ползи и рискове.^{572,573}

В сравнение с други подгрупи от група 1 съществуват ограничени данни за употребата на лекарства, одобрени за

Препоръки
Таблица 18: Препоръки за затваряне на шънта при пациенти със съотношение белодробен към системен кръвоток >1,5:1 въз основа на изчисленото белодробно съдово съпротивление

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с ASD, VSD или PDA и BCC <3 WU се препоръчва затваряне на шънта	I	C
При пациенти с ASD, VSD или PDA и BCC от 3–5 WU трябва да се вземе предвид затваряне на шънта	IIa	C
При пациенти с ASD и BCC >5 WU, което намалява до <5 WU при лечение за BAX, може да се вземе предвид затваряне на шънта	IIb	C
При пациенти с VSD или PDA и BCC >5 WU, може да се обмисли затваряне на шънта след внимателна оценка в специализирани центрове	IIb	C
При пациенти с ASD и BCC >5WU въпреки лечение то за BAX не се препоръчва затваряне на шънта	III	C

ASD, предсърден дефект; BAX, белодробна артериална хипертония; PDA, персистиращ дуктус артериозус; BCC, белодробно съдово съпротивление; VSD, междукамерен дефект; WU, единици по Wood.

Решения за затваряне на шънта не трябва да се вземат само на базата на хемодинамични измервания; трябва да бъде следвана стратегия, включваща множество параметри (вижте Раздел 7.5.2).

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

BAX, при пациенти с BAX, свързана с ВСБ при възрастни. Бозентан подобрява 6MWD и намалява BCC при пациенти със синдром на Eisenmenger в III ФК по СЗО.⁵⁷⁴ Пациентите с по-комплексни лезии е по-малко вероятно да реагират на терапиите за BAX, в сравнение с пациентите с прости лезии. Едно РКП, изследващо ефикасността на мацитентан, не открива ефект върху 6MWD в смесена група от пациенти със синдром на Eisenmenger (6MWD се подобрява както в групата с лече-

Препоръки
Таблица 19: Препоръки за белодробна артериална хипертония свързани с вродени сърдечни заболявания при възрастни

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Оценка на риска		
Препоръчва се оценка на риска при пациенти с персистираща BAX след затваряне на дефекта	I	C
Трябва да се вземе предвид оценка на риска при пациенти със синдром на Eisenmenger	IIa	C
Лечение		
Бозентан се препоръчва при симптомни пациенти със синдром на Eisenmenger за подобряване на физическия капацитет ⁵⁷⁴	I	B
При пациенти със синдром на Eisenmenger трябва да се има предвид използването на допълнителен кислород, когато това трайно повишава артериалната кислородна сатурация и намалява симптомите	IIa	C
Допълнително лечение с желязо трябва да се вземе предвид при пациенти с железен дефицит	IIa	C
При пациенти с ВСБ при възрастни, включително синдром на Eisenmenger, трябва да се имат предвид други ERA, PDE5is, риоцигуат, простацikliнови аналози и простацikliнови рецепторни агонисти	IIa	C
При пациенти с BAX след коригирана ВСБ при възрастни трябва да се има предвид първоначална перорална комбинирана терапия с лекарства, одобрени за BAX при нисък и умерен риск, докато при висок риск трябва да се вземе предвид първоначална комбинирана терапия, включваща i.v./s.c. простацikliнови аналози	IIa	C
При пациенти с ВСБ при възрастни, включително синдром на Eisenmenger, трябва да се вземе предвид последователна комбинирана терапия, ако не се постигат целите на лечението	IIa	C
При липса на значителна хемоптиза може да се вземе предвид лечение с перорални антикоагуланти при пациенти със синдром на Eisenmenger с тромбоза на белодробната артерия	IIb	C
При жени със синдром на Eisenmenger бременност не се препоръчва	III	C
При пациенти със синдром на Eisenmenger не се препоръчва рутинна флеботомия за понижаване на повишения хематокрит	III	C

ВСБ, вродена сърдечна болест; ERA, ендотелин рецепторен антагонист; i.v., венозно; BAX, белодробна артериална хипертония; PDE5i, фосфодиестераза 5 инхибитор; s.c., подкожно.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Нивото на доказателства се различава от Препоръките на ЕКД 2020 г. за лечение на вродени сърдечни заболявания при възрастни, тъй като броят на пациентите с ВСБ при възрастни, включени в проучването AMBITION, е много малък.

ние, така и в тази с плацебо), макар че в рамото на мацитентан намаляват NT-proBNP и БСС.⁵⁷⁵

Опитът с други ERA и PDE5i е показал благоприятни функционални и хемодинамични резултати при синдрома на Eisenmenger.⁵⁷⁶ В малко едноцентрово, пилотно проучване, добавянето на небулизирани илопрост на фона на перорална терапия за БАХ не подобрява 6MWD при синдрома на Eisenmenger.⁵⁷⁷ При персистиране на симптомите или клинично влошаване се препоръчва секвенционална и симптом-ориентирана стратегия за лечение при синдрома на Eisenmenger, като се започва с перорален ERA (или PDE5i) и ескалираща терапия. Ако симптомите не се подобрят адекватно с перорални терапии, проактивно трябва да се вземат предвид i.v./s.c. опции.⁵⁷⁸ Съществува теоретичен риск от парадоксална емболия при лезии с дясно-ляв шънт и наличие на централен венозен катетър за i.v. терапия. Ето защо може да се вземе предвид инфузия на s.c. простаглицлинов аналог.

Ефектът на терапиите за БАХ при пациенти с преобладаващи системно-пулмонални шънтове е по-слабо установен. Пациентите с малки/случайни дефекти трябва да бъдат лекувани с лекарства за БАХ.⁵⁵⁷ Това важи и за пациентите с БАХ след корекция на дефекта, които имат повишена смъртност в сравнение с тези със синдром на Eisenmenger.⁵⁷⁹ Тези пациенти са включени в големи РКП с терапии за БАХ и трябва да бъдат оценени на базата на цялостна оценка на риска (Таблица 16).⁵⁸⁰ Ефектът от терапиите за БАХ при пациенти със сегментна БХ остава обект на дебати.^{101,581} Въпреки че някои серии съобщават обещаващи резултати, има случаи, при които терапиите не са били толерирани.⁵⁸¹ По подобен начин използването на терапии за БАХ при циркулация на Fontan е довело до противоречиви резултати и се очакват данни от допълнителни проучвания.⁵⁸²⁻⁵⁸⁴

Трансплантацията сърце-бял дроб или LTx със сърдечна хирургия е опция в строго подобрени случаи, които не реагират на медикаментозна терапия. Този вариант обаче е ограничен от наличността на органи и сложността на лезиите. Смъртността е висока през първата година след операцията, особено след трансплантацията сърце-бял дроб, но се задържа относително ниска след това.⁵⁸⁵

7.6. Белодробна артериална хипертония свързана с шистозомиаза

Шистозомиазата е едно от най-разпространените хронични инфекциозни заболявания в света и засяга около 200 милиона души.⁵⁸⁶ Свързаната с шистозомиаза БАХ е налице при 5% от пациентите с хепатоспленична форма на заболяването.⁵⁸⁶ Така тя е водеща причина за БАХ, особено в някои региони на Южна Америка, Африка и Азия. В сравнение с пациентите с ИБАХ, пациентите със свързана с шистозомиаза БАХ имат по-висок СО и по-ниско БСС и имат по-добра преживяемост.⁵⁸⁷ Данни от регистри показват, че преживяемостта при свързана с шистозомиаза БАХ се е подобрила през последните години с употребата на лекарства за БАХ.⁵⁸⁸

7.7. Белодробна артериална хипертония с признаци на венозно/капилярно засягане

Общите рискови фактори, идентичният генетичен субстрат и неразличимата клинична изјава на РСН и PVOD налагат разглеждането им като едно заболяване, принадлежащо към

спектъра на заболяванията в група 1 БХ (БАХ с признаци на венозно/капилярно засягане).^{1,425,589} При PVOD/РСН посткапилярните лезии, засягащи септалните вени и пресепталните венули, се състоят от хлабаво, фиброзно ремоделиране на интимата, което може да доведе до пълно запушване на лумена.^{1,425,589,590} Тези промени често се свързват с РСН, състояща се от капилярна ектазия и пролиферация, с удвояване и утрояване на алвеоларните септални капилярни слоеве, които могат да бъдат фокално разпределени в алвеоларния интерстиций.^{425,590}

Делът пациенти с ИБАХ, отговарящи на критериите за PVOD/РСН, е ~10%, което води до най-ниска изчислена заболяемост и честота на PVOD/РСН <1 случай/милион.⁴²⁵ За разлика от ИБАХ, при PVOD/РСН преобладава мъжкият пол и прогнозата е по-лоша.^{425,589,591} Фамилната PVOD/РСН обикновено се среща при млади братя/сестри от едно поколение, с незасегнати и понякога с кръвно родство помежду си родители, което показва, че заболяването се предава като рецесивен белег.^{158,425,591} Биалелните мутации в гена EIF2AK4 причиняват наследствена PVOD/РСН.¹⁵⁸ Освен това, PVOD/РСН могат да усложнят протичането на асоциирани състояния като например SSC⁴²⁵ или да са свързани с експозиция на тригери от околната среда като алкилиращи агенти (циклофосфамид, митомицин С)³⁴ и разтворители (трихлоретилен).³⁸

7.7.1. Диагноза

Повечето пациенти са с оплаквания от неспецифична диспнея при усилие и умора.⁵⁹⁰ Физикалният преглед може да разкрие барабани пръсти и хрипове в двете белодробни основи при аускултация.⁵⁹⁰ Белодробната артериална хипертония и PVOD/РСН имат същия хемодинамичен профил като прекапилярната БХ.^{590,591} PAWP не е повишено, тъй като промените в белодробните съдове засягат малки венули и капиляри, а налягането на пълнене на лявото предсърдие остава нормално.^{590,591} Диагнозата на PVOD/РСН се основава на резултатите от изследванията, подсказващи венозно посткапилярно засягане, хроничен интерстициален белодробен оток и капилярна пролиферация.^{1,590,591} Тези изследвания включват PFTs (намален DLCO, често <50% теоретични стойности), АГА (хипоксемия) и нативна КТ на гръдния кош (задебелени субплеврални септални линии, центрилобуларни засенчвания тип „матово стъкло“ и медиастинална лимфаденопатия).^{1,425,589,591,592} Трябва да се отбележи, че тези пациенти имат риск за лекарствено-индуциран белодробен оток при терапия за БАХ: находка, предполагаща PVOD/РСН.^{425,591} Откриването на биалелни EIF2AK4 мутации е достатъчно, за да потвърди диагнозата наследствена PVOD/РСН.^{158,591,592} Белодробната биопсия е опасна при БХ и не се препоръчва за диагностициране на PVOD/РСН.^{1,425}

7.7.2. Терапия

Няма утвърдена медикаментозна терапия за PVOD/РСН.⁴²⁵ В сравнение с ИБАХ, PVOD/РСН има по-лоша прогноза и ограничен отговор на терапията за БАХ, с риск от белодробен оток поради белодробна венозна обструкция.^{425,591} Въпреки това, има съобщения за непълно и преходно клинично подобрене при отделни пациенти с PVOD/РСН, лекувани с терапия за БАХ, която трябва да се използва с голямо внимание в тези случаи.^{425,591} Диуретици, кислородна терапия и бавно титриране на терапията за БАХ могат да се използват на индивидуална основа.⁴²⁵ По тази причина терапията за PVOD/РСН трябва да се предприема в центрове с богат опит в лечението на БХ, а пациентите трябва да бъдат напълно информирани за рисковете.⁴²⁵ Има единични съобщения за

Препоръки**Таблица 20: Препоръки за белодробна артериална хипертония с признаци на венозно/капиллярно засягане**

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
За диагностициране на БАХ с признаци на венозно и/или капиллярно засягане (PVOD/PCN) се препоръчва комбинация от клинични данни, радиологични находки, АГА, PFT и генетично изследване ⁵⁹¹	I	A
Идентификацията на биалелна EIF2AK4 мутация се препоръчва с цел потвърждаване на диагнозата наследствена PVOD/PCN ^{158,591}	I	A
Препоръчва се подходящите пациенти с PVOD/PCN да се насочват за оценка към трансплантационен център веднага след поставяне на диагнозата	I	C
При пациенти с PVOD/PCN може да се обмисли употреба на лекарства, одобрени за БАХ, при внимателно мониториране на клиничните симптоми и газообмена	IIb	C
Не се препоръчва белодробна биопсия за потвърждаване на диагнозата PVOD/PCN	III	C

АГА, артериален кръвно-газов анализ; БАХ, белодробна артериална хипертония; PCN, белодробна капиллярна хемангиоматоза; PFT, пулмонален функционален тест; PVOD, белодробна вено-оклузивна болест.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

потенциална полза от имуномодулиращото лечение, но този подход изисква допълнително проучване.⁵⁹³ Единствената терапия, която може да доведе до излекуване при PVOD/PCN, е LTx и показаните пациенти трябва да бъдат насочени към трансплантационен център за оценка още при поставянето на диагнозата.^{425,591} Патологичното изследване на експлантите бели дробове потвърждава диагнозата.⁵⁹⁰

7.8. Педиатрична белодробна хипертония

Белодробна хипертония може да се прояви във всички възрасти, включително при кърмачета и деца. Белодробната хипертония в детска възраст има много общи характеристики с БХ в зряла възраст; съществуват обаче и важни разлики, що се отнася до епидемиологията, етиологията, генетиката, зависимите от възрастта диагностични и лечебни подходи и проследяването на заболяването. Важна и концептуално отличителна характеристика на педиатричната БХ е увреждане на развиващата се фетална, неонатална или педиатрична белодробна циркулация.

7.8.1. Епидемиология и класификация

Докладваната годишна честота на педиатричната БХ е 64/милion деца.⁵⁹⁴ Разпределението на различните етиологии на БХ в детска възраст се различава от БХ в зряла възраст.^{594–596} Белодробната артериална хипертония е най-честият тип БХ при деца, като голямата част (82%) от случаите са с транзиторна БАХ (т.е. PRHN или коригируеми сърдечни шънтове). От останалите деца с БАХ повечето имат ИБАХ, НРАН или необратима БАХ, свързана с ВСБ. Докладваната заболеваемост за ИБАХ/НРАН и (нетранзиторна) БАХ, свързана с ВСБ, е съответно 0,7 и 2,2/милion деца, с честота 4,4 и съответно 15,6/милion деца.⁵⁹⁴ Други състояния, свързани с БАХ, (Таблица 6) се срещат при деца, но са редки.

Друг значителен дял (34–49%) от децата с нетранзиторна БХ са новородени и кърмачета с БХ, свързана с респираторни заболявания, особено белодробни заболявания на развитието, включително бронхопулмонална дисплазия (БПД), вродена диафрагмална херния (ВДХ) и вродени белодробни съдови аномалии.^{594–598} Тези деца формират важна и специфична група при педиатричната БХ и понастоящем са класифицирани като БХ група 3, свързана с белодробни заболявания на развитието (Таблица 6; Таблица S7). Значителна и нарастваща част от децата с БХ, свързана с респираторни заболявания, се състои от преждевременно родени деца с БПД. Също така, някои новооткрити генетични белодробни заболявания на развитието – включително алвеоларна капиллярна дисплазия, белодробни нарушения, свързани с TBX4-мутация, и аномалии на сурфактанта – понастоящем се класифицират в тази категория (Фигура 10).⁵⁹⁹

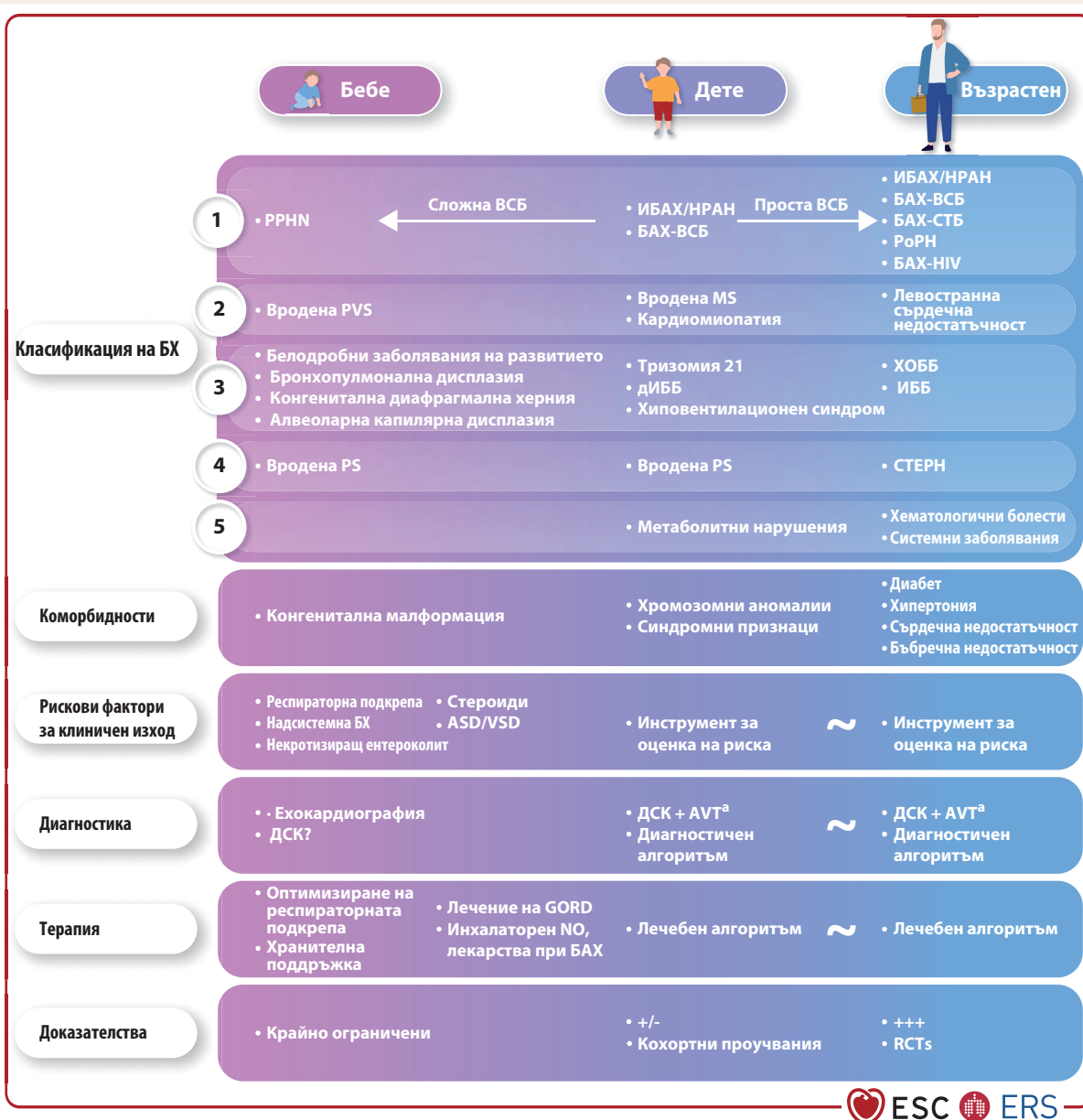
Друга отличителна черта на БХ при деца е големият товар на генетични заболявания. БХ в детска възраст често се свързва с хромозомни, генетични и синдромни аномалии (11–52%). Както при възрастните, генни мутации, участващи в патогенезата на НРАН, се откриват в 20–30% от спорадичните случаи, при които педиатричната НРАН изглежда се характеризира с обогатяване на TBX4 и ACVR1L1 вариации.^{600,601} Освен това, 17% от децата с БАХ имат други нарушения, за които е известно, че са свързани с БАХ, сред които тризомия 21. И накрая, 23% от децата с БАХ имат вариации в броя на копията, които преди това не са били свързвани с БХ.^{600,602,603} Като се има предвид честата асоциация на педиатричната БАХ с хромозомни, генетични и синдромни аномалии, може да се има предвид генетично изследване за определяне на етиологията и съпътстващите заболявания, стратифициране на риска и идентификация на членове на семейството в риск; това обаче трябва да стане след подходящо експертно генетично консултиране на детето и семейството (вижте Раздел 5.1.13).

Клиничната класификация на БХ (Таблица 6) се използва и за педиатричната БХ. За подобряване на приложимостта на тази класификация при кърмачета и деца с БХ, тя е адаптирана, така че да включва БХ свързана с различни вродени сърдечно-съдови и белодробни заболявания или специфични педиатрични състояния (Таблицы S5–S8).⁵⁹⁹

7.8.2. Диагностика и оценка на риска

В исторически план дефиницията на БХ при деца на възраст >3 месеца е била същата като при възрастни. Дефиницията на БХ беше променена на mPAP >20 mmHg както при възрастни, както и при деца. Ефектът на mPAP 21–24 mmHg върху прогнозата при деца не е известен. Въпреки това, с цел последователност и за улесняване на прехода от педиатрични към грижи за БХ при възрастни, се препоръчва актуализираната дефиниция на БХ да се използва и при деца. Все още няма препоръки за лечение за тази група деца (mPAP 21–24 mmHg).

По отношение на нововъведения критерий за включване на БСС >2 WU с цел идентификация на прекапиллярна БХ при възрастни БСС е било включено преди това в определението за БАХ при деца. При деца кръвотокът традиционно се индексира, като се приема, че системният и белодробният кръвоток се променят пропорционално на размера на тялото, но не и градиентът на транспулмоналното налягане. Тъй като кръвотокът е знаменател в уравнението за изчисляване на БСС, се подчертава необходимостта от индексирание на БСС при деца, а критерият индекс на белодробно съдово



Фигура 10: Неонатална и педиатрична белодробна хипертония срещу белодробна хипертония възрастни

ASD, дефект на междупредсърдната преграда; AVT, остро вазореактивно тестване; ВСБ, вродена сърдечна болест; ХОББ, хронична обструктивна белодробна болест; СТЕРН, хронична тромбоемболична белодробна хипертония; GORD, гастро-езофагеална рефлуксна болест; НРАН, наследствена белодробна артериална хипертония; ИББ, интерстициална белодробна болест; ИБАХ, идиопатична белодробна артериална хипертония; MS, митрална стеноза; NO, азотен окис; БАХ, белодробна артериална хипертония; БАХ-ВСБ, БАХ, свързана с вродена сърдечна болест; БАХ-СТБ, БАХ свързана със съединително-тъканна болест; БАХ-HIV, БАХ свързана с HIV инфекция; БХ, белодробна хипертония; РоРН, порто-пулмонална хипертония; PPHN, персистираща белодробна хипертония на новороденото; PS, пулмонална артериална стеноза; PVS, пулмонална венозна стеноза; RCT, рандомизирано контролирано проучване; ДСК, дясна сърдечна катетеризация; VSD, междукамерен дефект.

^a При пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства БАХ. Белодробната хипертония при новородени и кърмачета значително се различава по етиология, патофизиология, оценка на риска и лечение от тази при по-големи деца и възрастни, докато БХ при по-големи деца има повече прилики с БХ при възрастни.

съпротивление (PVRI) ≥ 3 WU·m² в дефиницията на БАХ при деца остава непроменен.⁵⁹⁹

Тъй като етиологията на педиатричната БХ е много разнообразна, методичният и изчерпателен диагностичен подход е от решаващо значение за постигане на точна диагноза и план за лечение. Както при възрастните, ИБАХ е диагноза на изключването. Препоръчва се диагностично уточняване,

подобно на това при възрастните, но приспособено за педиатричната БХ.⁵⁹⁹ Недоносените кърмачета с БПД трябва да бъдат скринирани за БХ, тъй като БХ се среща често в тази популация и влошава сериозно прогнозата.⁶⁰⁴

И при деца ДСК е златен стандарт за окончателно поставяне на диагнозата и установяване естеството на БХ, като освен това осигурява важни данни за стратификация на

Таблица 22: Използване на терапии за белодробна артериална хипертония при деца

Лекарство	Данни от педиатрични изследвания	Одобрение на Европейската агенция по лекарствата за употреба при деца с БАХ	Източници
Фосфодиестераза 5 инхибитори (перорални)			
Силденафил	RCT, продължение по открит протокол: поносимост, ефикасност	Да, за възраст ≥ 1 година Препоръчвана дозировка: <20 kg: 30 mg/ден в 3 приема; ≥ 20 kg: 60 mg/ден в 3 приема Избягвайте по-високи дози при деца (>3 mg/kg/ден)	613,614
Тадалафил	RCT, продължение с отворен протокол: безопасност, поносимост, фармакокинетика	Не Препоръчвана дозировка: 0,5–1 mg/kg/ден един път дневно Макс.: 40 mg/ден Оценява се само при деца над 3 години	615,616
Ендотелинови рецепторни антагонисти (перорални)			
Бозентан	Отворен протокол, неконтролирано: безопасност, поносимост, фармакокинетика, ефикасност	Да, за възраст ≥ 1 година Педиатрична форма Препоръчителна дозировка: 4 mg/kg/ден в 2 приема Макс.: 250 mg/ден	617-620
Амбрисентан	Отворен протокол, неконтролирано: безопасност, поносимост, фармакокинетика	Да, за деца >8 години Препоръчителна дозировка: 2,5–10 mg/ден един път дневно Не	621,622
Мацитентан	Няма достатъчно данни при деца Отворен протокол, продължаващо: ефикасност, безопасност, фармакокинетика при деца на възраст 2–18 години	Не Препоръчително дозиране: Начална доза: 1–2 ng/kg/min без известен максимум При деца стабилна доза обикновено е 40–80 ng/kg/min Може да се наложат повишения на дозата	
Простациклинови аналози (i.v./s.c.)			
Епопростенол i.v.	Кохортни проучвания, ретроспективни	Не Препоръчително дозиране: Начална доза: 1–2 ng/kg/min без известен максимум При деца стабилна доза обикновено е 40–80 ng/kg/min Може да се наложат повишения на дозата	623-626
Трепростинил i.v./s.c.	Кохортни проучвания, ретроспективни: фармакокинетични	Не Препоръчително дозиране: Начална доза: 2 ng/kg/min без познат максимум При деца стабилната доза обикновено е 50-100 ng/kg/min Може да се наложат повишения на дозата	624,626,627
Други			
Илопрост (инхалаторен)	Недостатъчно данни при деца Малки серии случаи, ретроспективни	Не	
Селексипаг (перорален)	Недостатъчни данни при деца Рандомизирано, плацебо-контролирано, в комбинация, продължаващо: безопасност, поносимост, фармакокинетика при деца на възраст 2-18 години	Не	
Риоцигуат (перорален)	Недостатъчни данни при деца Отворено, продължаващо: безопасност, поносимост, фармакокинетика при деца на възраст 6–18 години	Не	

i.v., интравенозно; БАХ, белодробна артериална хипертония; RCT, рандомизирано контролирано проучване; s.c., подкожно.

риска.^{604a,605} За идентификация на тези, които са подходящи за лечение с високи дози КА, при деца с ИБАХ/НРАН се препоръчва провеждане на тест за остра вазореактивност. Критериите, използвани при възрастни за положителен остър отговор, са идентифицирали деца с трайна полза от терапията с КА; тези критерии обаче не определят обратимостта на БАХ или операбилността при деца с ВСБ. Тъй като ДСК при деца с БХ може да бъде свързана с големи усложнения (в 1–3% от случаите, особено при малки кърмачета

и тези в по-тежко състояние), рисковете и ползите трябва да бъдат оценени индивидуално за всяко дете.⁶⁰⁵ Сърdechна катетеризация при деца с БАХ трябва да се извършва единствено в опитни центрове за педиатрична БХ. Индикациите за повторна ДСК при деца с БХ понастоящем не са добре дефинирани.

Лечението на деца с БАХ се основава на стратификация на риска.⁵⁹⁹ Предикторите за по-лош изход при педиатрична БАХ са подобни на тези при възрастни и включват клинични

данни за ДК недостатъчност, прогресия на симптомите, ФК по СЗО III–IV, определени ехокардиографски параметри (напр. TAPSE) и повишен серумен NT-proBNP. 6MWD <350 m също се приема за предиктор за по-лоша прогноза при педиатрична БХ, но стойността му при малки деца не е достатъчно уточнена. Допълнителни прогностични фактори, идентифицирани при педиатрична БАХ, са забавен растеж и хемодинамични променливи като ДПН >10 mmHg, съотношение средно белодробно към системно артериално налягане >0,75 и PVRI >20 WU·m².^{602,606,607} Педиатричните инструменти за оценка на риска на базата на тези параметри са валидирани ретроспективно в обсервационни педиатрични регистри.^{599,604a}

7.8.3. Терапия

Крайната цел на лечението трябва да бъде подобряване на преживяемостта и улесняване на нормалните дейности в периода на детството без ограничения. При липса на РКП при педиатричната БАХ препоръчаните алгоритми за лечение са екстраполирани от тези при възрастни и подкрепени с данни от обсервационни проучвания при деца с БАХ.⁵⁹⁹

Обсервационни кохортни проучвания подкрепят лечебни алгоритми предназначени за възрастни да се използват при децата (включително превъзходството на комбинираната терапия над монотерапията).⁶⁰⁸ Лекарствата, изследвани при деца, със или без официално одобрение от Европейската медикаментозна агенция (ЕМА) за лечение на деца с БАХ, са представени в Таблица 22.

Педиатричният лечебен алгоритъм, извлечен от този за възрастни, се основава на рисковата стратификация, препоръчване на общи мерки, терапия с висока доза КА за респондери на теста за остра вазореактивност (където стриктното проследяване е задължително, тъй като някои пациенти може да се влошат при дългосрочна терапия), перорална или инхалаторна комбинирана терапия за деца с нисък риск и комбинирана терапия с i.v./s.c. простаглицлинови аналози за тези с висок риск.⁵⁹⁹

В случай на недостатъчен отговор към препоръчаната лекарствена терапия или когато лекарствата не са налични, може да се има предвид Potts шънт (хирургично или интервенционално създаване на комуникация между лявата белодробна артерия и низходящата аорта), балонна атриална септостомия или LTx при деца с тежка БХ (вж. Раздели 6.3.6.1 и 6.3.8).⁵⁹⁹ Докладваният клиничен опит с шънта на Potts е ограничен до малко над 100 пациенти, предимно деца, със смъртност 12–25% и дългосрочна клинична полза при подгрупа деца с дългосрочно проследяване.^{456–459}

Мониторингът на лечебния ефект и хода на заболяването има ключово значение при лечението на всички пациенти с БАХ (възрастни и деца). При деца с БАХ клиничните рискови скорове, включващи ФК по СЗО, TAPSE и серумен NT-proBNP, са потенциални терапевтични таргети на цел-ориентираното лечение.^{604a,609}

Създадени са съвременни алгоритми за лечение на кърмачета с RPHN, но те са извън обхвата на тези препоръки.⁶¹⁰

Препоръките, представени по-горе, се отнасят за деца с БАХ, докато специфичната група кърмачета с неонатална PVD, класифицирана най-вече като БХ, свързана с белодробни заболявания на развитието, и имаща хетерогенна етиология, изискват отделен и персонализиран подход (Фигура 10).

При недоносени кърмачета с БПД и БХ трябва да се лекува преди всичко подлежащото белодробно заболяване. Често тези кърмачета се лекуват допълнително с терапии за БАХ, включително силденафил и бозентан; те обаче не са одобрени от ЕМА за употреба при кърмачета с група 3 БХ и белодробни

заболявания на развитието (БПД, ВДХ). Ефектите им при тази популация са неясни и липсват данни, позволяващи да се направят категорични препоръки за лечение. Тези деца трябва да бъдат лекувани от мултидисциплинарни екипи с участието

Препоръки

Таблица 21: Препоръки за педиатрична белодробна хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Деца		
Препоръчва се да се извърши диагностично уточняване, включващо ДСК и тест за остра вазореактивност, и децата с БХ да се лекуват в центрове със специфичен опит в педиатричната БХ	I	C
При деца с БХ се препоръчва цялостно изследване за потвърждаване на диагнозата и специфичната етиология (подобно на това при възрастни, но адаптирано към възрастта)	I	C
За потвърждаване на диагнозата БХ се препоръчва ДСК, за предпочитане преди започване на терапия за БАХ	I	C
При деца с ИБАХ/НРАН се препоръчва тест за остра вазореактивност, за да се открият тези, които могат да имат полза от терапия с КА	I	C
Препоръчва се по подобен начин да се дефинира положителен отговор при тестване за остра вазореактивност при деца и възрастни като намаляване на mPAP ≥10 mmHg до достигане на абсолютна стойност на mPAP ≤40 mmHg, с повишен или непроменен CO	I	C
При деца с БАХ се препоръчва терапевтична стратегия, базирана на рисковата стратификация и отговора към лечението, екстраполирана от тази при възрастни, но адаптирани към възрастта	I	C
Препоръчва се мониториране на отговора към лечението при деца с БАХ чрез серийна оценка на съвкупност от данни, получени от клинична оценка, ехокардиографска оценка, биохимични маркери и тестове с натоварване	I	C
Постигането и поддържането на нискорисков профил трябва да се разглежда като адекватен отговор на лечението при деца с БАХ	IIa	C
Кърмачета		
Препоръчва се скриниране на кърмачета с бронхопулмонална дисплазия за БХ ^{628,629}	I	B
При кърмачета с (или с риск от) бронхопулмонална дисплазия и БХ се препоръчва лечение на белодробното заболяване – включително хипоксия, аспирация и структурно заболяване на дихателните пътища – и оптимизиране на дихателната подкрепа преди започване на терапия за БАХ ⁶³⁰	I	B
При новородени и кърмачета трябва да се вземе предвид диагностичен и терапевтичен подход към БХ, различен от този при по-големи деца и възрастни, като се има предвид честата връзка със съдови и паренхимни белодробни заболявания на развитието	IIa	C

КА, калциев антагонист; CO, сърдечен дебит; НРАН, наследствена белодробна артериална хипертония; ИБАХ, идиопатична белодробна артериална хипертония; mPAP, средно белодробно артериално налягане; БАХ, белодробна артериална хипертония; БХ, белодробна хипертония; ДСК, дясна сърдечна катетеризация.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

на кардиозози, неонатозози, пулмозози и диетозози. Белодробната хипертония при тези кърмачета може да излезе с излекуване на белите дробове, въпреки че са докладвани дългосрочни сърдечно-съдови последици.^{611,612}

8. Белодробна хипертония, свързана с левостранно сърдечно заболяване (група 2)

8.1. Дефиниция, прогноза и патофизиология

Сред пациентите с LHD често се срещат БХ и ДК дисфункция и са свързани с висока смъртност.⁴⁷ Това се отнася за пациенти със СН с намалена, леко намалена или запазена фракция на изтласкване (HFrEF, HFmrEF или HFpEF), левостранно клапно сърдечно заболяване и вродени/придобити сърдечно-съдови заболявания, водещи до посткапиларна БХ.^{13,631–635} Вероятно БХ-LHD представлява най-разпространената форма на БХ, съставляваща 65–80% от случаите.⁴⁷

В съответствие с общите дефиниции на БХ, БХ-LHD (БХ група 2) се дефинира с mPAP >20 mmHg и PAWP >15 mmHg. В рамките на това хемодинамично състояние на посткапиларна БХ IpcPH се определя от BCC ≤2 WU, а СрсPH – от BCC >2 WU (Таблица 5). Градиентът на диастолното налягане (DPG) (изчислен като разлика между dPAP и PAWP) вече не се използва за разграничаване между IpcPH и СрсPH поради противоречиви данни относно прогностичната му стойност при LHD.¹⁴²

В целия спектър на LHD увеличението на PAP и BCC са свързани с повишен болен товар и по-лоша прогноза.^{13,631,633,635} В голяма една група пациенти – предимно с посткапиларна БХ – BCC ≥2,2 WU е било свързано с неблагоприятен изход и се приема за патологично.¹³ Въпреки това, дори и в рамките на тази подгрупа от пациенти с LHD и СрсPH, рискът от смъртност нараства с прогресивното нарастване на BCC. При пациенти с напреднала HFrEF и такива с HFpEF или клапно сърдечно заболяване BCC >5 WU носи допълнителна прогностична информация и се приема от лекарите за клинично значимо.^{142,450,631–639} Повишеното BCC е свързано също с намалена преживяемост в някои специфични ситуации като например при пациенти, подложени на интервенции за коригиране на клапно сърдечно заболяване,⁶³⁴ сърдечна трансплантация,^{142,633} или имплантиране на LVAD.^{142,637} Въз основа на наличните данни, BCC >5 WU може да означава тежка прекапиларна компонента, наличието на която може да накара лекарите да насочат пациента към център по БХ за специализирана помощ.

Честотата на БХ при пациенти с LHD е трудно за оценка и зависи от методологията на диагностичното изследване (ехокардиография или инвазивна хемодинамика), използваните граници за дефиниране на БН и изследваната популация. Обсервационни проучвания сочат разпространение на БХ 40–72% при пациенти с HFrEF и 36–83% при тези с HFpEF.^{48,639–643} Когато BCC се използва за дефиниране на прекапиларната компонент при пациенти със СН и посткапиларна БХ, ~20–30% от пациентите се категоризират като СрсPH.^{47,644,645} При пациенти с клапно сърдечно заболяване ехокардиографските проучвания показват, че БХ е налице при до 65% от пациентите със симптоматична аортна стеноза,^{646–651} а на практика всички пациенти с високостепенна митрална стеноза развиват БХ,⁶⁵² което може да се открие

и при повечето пациенти със значима дегенеративна или функционална митрална регургитация.

Патофизиологията на PH-LHD съчетава няколко механизма (Фигура 11): (1) първоначално пасивно повишаване на наляганята на пълнене на ЛК и предаване назад към белодробната циркулация; (2) ендотелна дисфункция на белодробната артерия (включително вазоконстрикция); (3) съдово ремоделиране (което може да настъпи във венулите и/или артериолите); (4) ДК дилатация/дисфункция и функционална TR;^{653–656} и (5) нарушено куплиране ДК-белодробна артерия.^{656,657} Хемодинамичният профил на СрсБХ спрямо IpcPH и повишеното БСС отразява белодробни съдови аномалии, които допринасят за повишено ДК следнатоварване. Предизвиканата дисфункция на ДК е често и е свързана с по-лоша прогноза за пациенти с PH-LHD. При HFpEF, където ДК дисфункция може да настъпи по различни механизми (Фигура S1), с течение на времето се наблюдава влошаване на деснокамерната, но не на левокамерната систолната функция и както известната, така и новоустановената ДК дисфункция са предиктори за смъртност.⁶⁵⁸

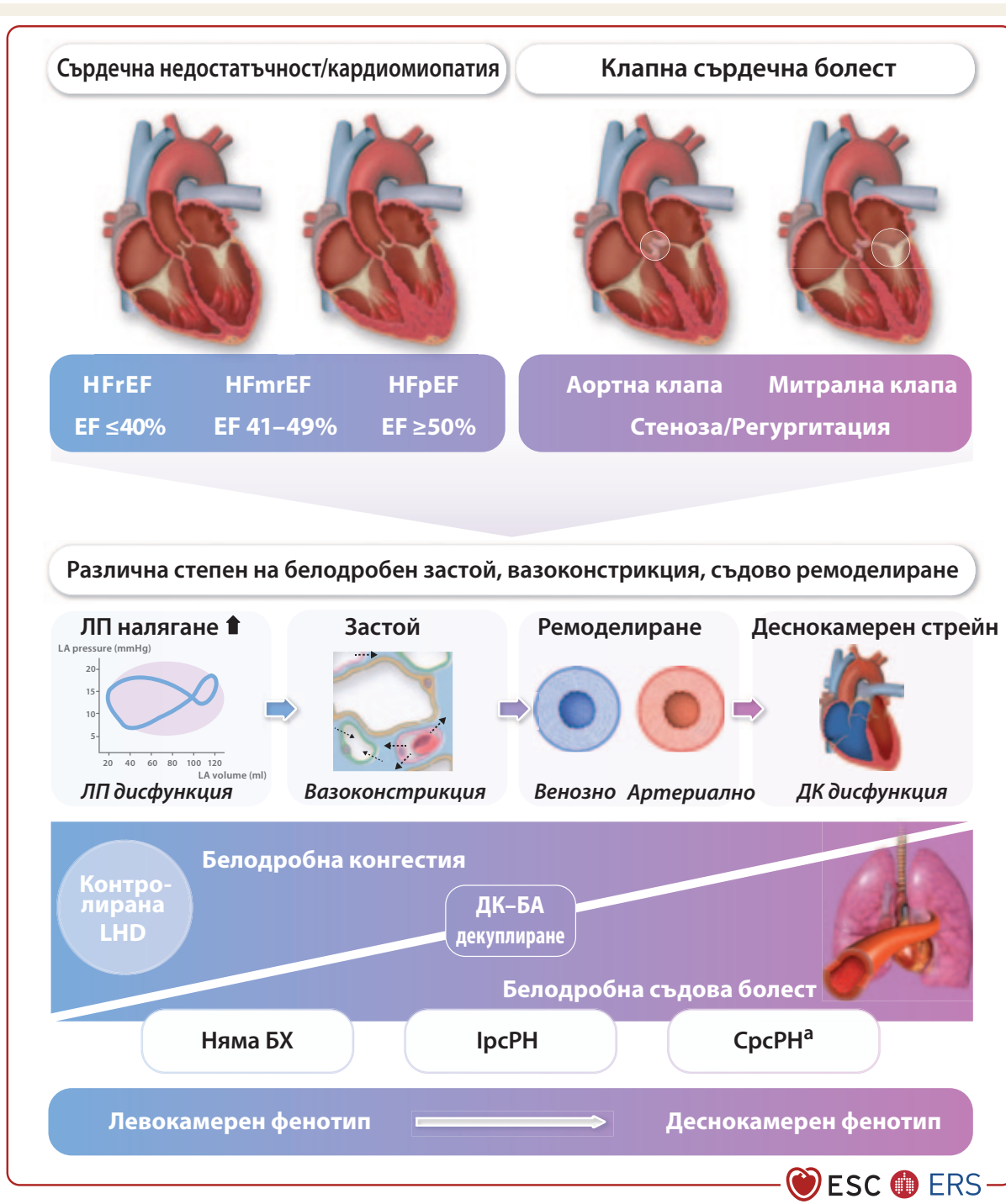
Появата на БХ при пациенти с LHD може да се дължи и на други причини, включително недиагностицирана СТЕPH или БАХ. Освен това, съпътстващи респираторни заболявания като ХОББ и сънна апнея също са чести при пациенти с LHD и могат да допринесат за БХ и да повлияят на прогнозата. Пациентите с HFpEF и БХ, свързана с HFpEF,^{75,76} също могат да имат нисък DLCO, който е независим предиктор на прогнозата.⁷⁵

8.2. Диагноза

При пациенти с LHD симптомите (напр. диспнея при усилие) и физикалните признаци на БХ (напр. периферни отоци) често се припокриват с тези на подлежащото левостранно заболяване и обикновено са неспецифични. Въпреки това, докато белодробната конгестия или плевралният излив показват LHD като основна причина за БХ, някои други характеристики могат да подсказват наличието на съответна БХ (вж. Раздел 5.1.1).

Рутинните диагностични изследвания, включващи BNP/NT-proBNP, ЕКГ и ехокардиография, могат да покажат признаци на подлежаща LHD, но могат и да покажат БХ. Въпреки че BNP/NT-proBNP не може да разграничи левостранна или десностранна СН, ЕКГ находки като отклонение на електрическата ос надясно или ДК стрейн могат да подсказват наличие на БХ при пациенти с LHD. Ехокардиографията може да диагностицира HFrEF и HFpEF, да идентифицира специфични сърдечни заболявания, включително такива с рестриктивен модел на пълнене, и да диагностицира допълнително клапно сърдечно заболяване. Също така може да открие повишено sPAP и други характеристики на БХ (площ на ДП, дилатация на БА, съотношение ДК/ЛК, индекс на ЛК ексцентричност, образуваща върха ДК), което води до ехокардиографска вероятност за БХ (вж. Раздел 5.1.5). Стъпаловиден комбиниран ехокардиографски скор може да разграничи пре- от посткапиларна БХ и да предскаже PVD при пациенти с LHD.^{659,660} Допълнителна информация може да бъде получена от по-нататъшни изследвания като биомаркери, маркери за ДК дисфункция, получени от образните методи, и променливи, получени от CPET.¹⁴²

Като се има предвид сложността и вариабилността на кардиопулмоналната хемодинамика при пациенти с LHD, разграничението между пост- и прекапиларна БХ и диагностиката PH-LHD спрямо други форми на БХ може да бъде трудно. От полза при диагностичната оценка на подозирана БХ при LHD могат да бъдат: (1) диагнозата и контрол на подлежащата LHD; (2) оценка за БХ и фенотипизиране на пациента; и (3) инвазивна хемодинамична оценка, когато е показана.



Фигура 11: Патофизиология на белодробна хипертензия свързана със заболявания на лявото сърце (група 2).

CrcPH, комбинирана пост- и пре-капиларна пулмонална хипертензия; HFmrEF, сърдечна недостатъчност с леко намалена изтласкваща фракция; HFpEF, сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFpEF, сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; IpcPH, изолирана пост-капиларна пулмонална хипертензия; ЛП, ляво предсърдие; LHD, левостранна сърдечна болест; ДК, дясна камера/деснокамерен; БА, белодробна артерия; БХ, белодробна хипертензия.

^a CrcPH се дефинира като пост-капиларна БХ и BCC >2 WU; а BCC >5 WU може да се счита за тежка прекапиларна компонента.

8.2.1. Диагностика и контрол на подлежащото левостранно сърдечно заболяване

Пациентите със suspectна БХ-LHD трябва да имат потвърдена диагноза LHD, като HFrEF/HFmrEF, HFpEF, клапна сърдечна заболяване и/или ВСБ. Разграничаването между БХ, свързана с HFpEF, и други форми на БХ (напр. БАХ, СТЕРН) може да бъде трудно

особено като се има предвид увеличената честота на сърдечно-съдови коморбидности сред популацията с БАХ в реалния свят.^{142,293,450,661} В този контекст, утвърдените скорове за диагностициране на HFrEF (HFA-PEFF, H2FPEFF)^{16,662,663} могат да бъдат полезни за откриването ѝ като подлежащо състояние при БХ и трябва да се определи наличието или отсъствието на рискови

фактори за БАХ или СТЕРН. Пациентите с признаци на преобладаващ ДК стрейн и/или БХ трябва да бъдат оценени допълнително. Пациентите трябва да се оценяват или преоценяват, когато са напълно рекомпенсирани и в стабилно състояние.

8.2.2. Оценка на белодробна хипертония и фенотипизиране на пациента

Пациентите с LHD и съмнение за БХ трябва да бъдат оценени, като се следва диагностичната стратегия за БХ (вж. *Раздел 5*). Това изисква идентификация на клиничните признаци и мултимодален подход с използване на неинвазивни диагностични тестове като ехокардиография, ЕКГ и нива на BNP/NT-proBNP. При наличие на лека БХ и преобладаваща LHD може да не е необходимо допълнително изследване. В противен случай СТЕРН и значимо белодробно заболяване трябва да се изключат чрез V/Q скintiграфия и PFT, а в избрани случаи може да се обмислят допълнителни образни изследвания, включително сMRI. За фенотипизиране може да е полезно използването на комбинация от вариабилни за определяне на вероятността за LHD и особено HFrEF спрямо други причини за БХ (*Таблица 23*). Белодробна хипертония, свързана с левостранно сърдечно заболяване, е вероятна при наличие на известно сърдечно заболяване, множество сърдечно-съдови коморбидности/рискови фактори, предсърдно мъждене в момента на диагностицирането и специфични образни находки (ЛК хипертрофия, увеличен размер на ЛП и намален ЛП стрейн). Въпреки че ехокардиографията с натоварване се предлага за демаскиране на HFrEF, тя не може да диагностицира или класифицира БХ в този контекст. Необходима е комбинация от клинични находки и фенотипизиране за вземане на решение за необходимостта от допълнителна инвазивна оценка.

8.2.3. Инвазивна оценка на хемодинамиката

Решението за извършване на сърдечна катетеризация и за инвазивна оценка на кардиопулмоналната хемодинамика трябва да се определя от наличието на средна до висока ехокардиографска вероятност за БХ и от необходимостта да бъде получена подходяща информация за прогнозиране или лечение. При пациенти с голяма вероятност LHD да е основна причина за БХ или с установена подлежаща LHD и лека БХ (*Таблица 23*), инвазивна оценка за БХ обикновено не се налага. Показанията за ДСК при LHD включват: (1) суспекция за БАХ или СТЕРН; (2) подозрение за СрсРН с тежка прекарпилярна компонента, където допълнителната информация ще подпомогне на фенотипизирането и терапевтичните решения (*Фигура S2*); и (3) напреднала СН и оценка за сърдечна трансплантация. Няколко хемодинамични показатели (mPAP, БСС, белодробен артериален комплайанс [РАС], транспулмонарен градиент на налягане и DPG) корелират с прогнозата при PH-LHD,^{142,632,635} но най-изчерпателни и последователни данни са налични за БСС. Инвазивната оценка трябва да се извършва в опитни центрове на фона на оптимизирано лечение на подлежащата LHD и клинично стабилно състояние. Що се отнася до респираторните вариации на интраторакалното налягане, всички измервания на налягания трябва да се правят в края на издишването.

По време на ДСК могат да бъдат полезни допълнителни изследвания за разграничаване между БАХ и HFrEF,^{18,23,664–669} и за разкриване на LHD при пациенти с висока вероятност за БХ-LHD и нормално PAWP в покой;^{670–673} в избрани случаи може да се обмисли тест с натоварване, както и провокация с обемно обременяване (вж. *Раздел 5.1.12*). Състоянията, свързани с намален ЛК диастолен комплайънс или клапно сърдеч-

Таблица 23: Фенотипизиране на пациента и вероятност левостранно сърдечно заболяване да е причина за белодробна хипертония

Признак	БХ-LHD малко вероятна	Междинна вероятност	БХ-LHD вероятна
Възраст	<60 години	60–70 години	>70 години
Затлъстяване, хипертония, дислипидемия, нарушен глюкозен толеранс/диабет	Няма фактори	1–2 фактора	>2 фактора
Наличие на доказана LHD	Не	Да	Да
Предшестваща сърдечна интервенция	Не	Не	Да
Предсърдно мъждене	Не	Пароксизмално	Перманентно/персистиращо
Структурна LHD	Не	Не	Налична
ЕКГ	Нормална или признаци на ДК стрейн	Лека LVH	LBVB или LVH
Ехокардиография	Няма ЛП дилатация E/e' <13	Няма ЛП дилатация <2-ра степен диастолна дисфункция	ЛП дилатация (LAVI >34 mL/m ²) LVH >2-ра степен диастолна дисфункция
CPET	Висок VE/CO ₂ наклон Без EOv	Повишен VE/CO ₂ наклон EOv	Леко повишен VE/CO ₂ наклон EOv
сMRI	Няма левостранни аномалии		LVH ЛП дилатация (стрейн или ЛП/ДП >1)

сMRI, сърдечен магнитен резонанс; CPET, кардиопулмонален тест с натоварване; E/e', съотношението между скоростта на ранния митрален входящ кръвоток и ранната диастолна скорост на митралния пръстен; ECG, електрокардиограма; EOv, работна осцилаторна вентилация; ЛП, ляво предсърдие; LAVI, индекс на левопредсърдния обем; LBVB, ляв бедрен блок; LHD, левостранна сърдечна болест; LVH, левокамерна хипертрофия; БХ, белодробна хипертония; PH-LHD, БХ, свързана с левостранно сърдечно заболяване; ДП, дясно предсърдие; ДК, дясна камера; VE/VECO₂, вентилаторни еквиваленти на въглеродния диоксид.

Определяне на вероятността за LHD като причина за БХ. Тази оценка може да помогне да се реши кои пациенти трябва да бъдат подложени на пълно изследване, включително инвазивна хемодинамична оценка (вж. *Фигура 11* и *Фигура S2*).

но заболяване, може да са свързани с бързо увеличаване на PAWP в условията на повишено системно венозно връщане.⁶⁷⁴ Докато горната граница на нормата остава спорна,^{142,143,665,667} се предлага прагова стойност на PAWP от >18 mmHg за идентифициране на HFrEF като подлежаща причина за БХ въпреки нормалното изходно PAWP.¹⁴³ Макар че това може да помогне за класифицирането на БХ, терапевтичните последици от такъв вид тестване остават неуточнени.

Тъй като разграничаването между тежка БХ, свързана с HFrEF, и ИБАХ със сърдечни коморбидности, е предизвикателство, пациентите с неясна диагноза, особено тези с преобладаваща прекапиларна компонента (напр. БСС >5 WU), трябва да бъдат насочени към център по БХ за индивидуализирано лечение.

8.3. Терапия

Основната стратегия при лечението на БХ-LHD е оптимизиране на лечението на подлежащото сърдечно заболяване. Въпреки това при много пациенти е налице патофизиологична последователност, варираща от левостранно сърдечно заболяване през белодробната циркулация до хронично деснокамерно обременяване (в покой или при физическо натоварване).⁴⁷ Тъй като влошаването на функцията на ДК с течение на времето е свързано с лоша прогноза при HFrEF,⁶⁵⁸ съхраняването на функцията на ДК трябва да се счита за важна цел на лечението. Диуретиците остават крайтъгълен камък на медикаментозната терапия при налична задръжка на течности поради БХ-LHD.

Има ограничени и противоречиви доказателства за употребата на лекарства, одобрени за БАХ, при пациенти с БХ група 2. Някои лекарства могат да имат различни и потенциално неблагоприятни ефекти при такива пациенти и следователно не са показани при РБХ-LHD. Стратегиите за лечение на БХ при различни левостранни сърдечни патологии са описани по-долу.

8.3.1. Белодробна хипертония свързана с левостранна сърдечна недостатъчност

8.3.1.1. Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

Пациентите с HFrEF или HFmrEF изискват препоръчано от ръководствата лечение, включващо утвърдени медикаментозни и интервенционални терапии.²⁷ При пациенти с напреднала HFrEF имплантирането на LVAD може значително да намали или дори да нормализира mPAP,⁶⁷⁵ въпреки че това не се постига при всички пациенти,⁶⁷⁶ а като негативен прогностичен фактор след имплантация на LVAD се очертава повишеният DPG.⁶⁷⁷ По отношение на лекарствата за БАХ бозентан е оценен в РКП при пациенти с БХ, свързана с HFrEF,⁶⁷⁸ където не е показал ефикасност, но е увеличил нежеланите събития в сравнение с плацебо, предимно свързани със задръжка на течности. Има данни от малки проучвания, че силденафил може да подобри хемодинамиката и физическия капацитет при БХ и HFrEF,^{679–681} но липсват РКП.

8.3.1.2. Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

При пациенти с HFrEF артериалното налягане, обемния статус и рисковите фактори трябва да бъдат контролирани, което може да понижи наляганята на пълнене и PAP.²⁷ Скоростно проучване с SGLT-2i емпаглифлозин показва подобряване на клиничния изход при пациенти с ЛК фракция на изтласкване

40–60%.⁶⁸² Антагонистите на ендотелиновия рецептор не са показали полза при тази популация, тъй като и бозентан,⁶⁸³ и мацитентан⁶⁸⁴ не са успели да демонстрират ефикасност, а са довели до повече нежелани събития (задръжка на течности) спрямо плацебо при пациенти с БХ, свързана с HFrEF, и съответно СрсРН, свързана със СН с фракция на изтласкване >35%. Инхибиторите на фосфодиестераза 5 са оценени в две малки РКП при пациенти с HFrEF и БХ с различни хемодинамични характеристики. При пациенти с предимно ЛсрРН профил силденафил не е имал ефект върху mPAP (първична крайна точка) или други хемодинамични и клинични показатели спрямо плацебо.⁶⁸⁵ При пациенти с преобладаващ СрсРН профил силденафил е подобрил хемодинамиката, ДК функцията и качеството на живот на 6-ти и 12-ти месец спрямо плацебо.⁶⁸⁶ Освен това, ретроспективни анализи и регистрационни данни показват подобрене във физическия капацитет на фона на терапия с PDE5i при пациенти с СрсРН, свързана с HFrEF, и с тежка прекапиларна компонента (БСС >5 WU).^{450,687}

8.3.1.3. Устройства при междупредсърдни шънтове

Скоростни данни предполагат, че някои специфични интервенции биха могли да се вземат предвид в избрани случаи на HFrEF, като например междупредсърдни шънтови устройства за дебарасиране на лявото сърце. Въпреки че това е било свързано с непосредствено подобрене в белодробната съдова функция,⁶⁸⁸ дългосрочният ефект върху белодробната циркулация остава неизвестен. Скоростното проучване REDUCE LAP-HF II не успя да покаже намаляване на събитията след поставяне на предсърдно шънтово устройство в популация от пациенти със СН с ЛКИФ ≥40%,⁶⁸⁹ при по-лоши резултати при налична PVD.⁶⁹⁰ Освен това трайното увеличаване на кръвотока в белодробната артерия може да бъде повод за безпокойство, тъй като може да предизвика съдово ремоделиране при пациенти с предшестваща БХ.

8.3.1.4. Дистанционно мониториране на белодробното артериално налягане при сърдечна недостатъчност

Значението на деконгестията при пациенти със СН се подчертава от използването на имплантируеми сензори за налягане, мониториращи дистанционно PAP като сурогат на наляганята на пълнене в левите сърдечни кухини. Има данни, че базираната на белодробното артериално налягане корекция на терапията за СН е намалила значително хоспитализациите поради СН и е подобрила резултатите при пациенти с HFrEF, а също и с HFmrEF,^{691–694} като корекцията на диуретичната терапия е най-съществената терапевтична последица. Предстои да бъдат установени допълнителни стратегии за оптимизиране на лечението в зависимост от хемодинамичния фенотип при БХ-LHD. При HFrEF новите медикаментозни терапии като АРНИ и SGLT-2i са намалили дистанционно мониторираното PAP и употребата на диуретици,^{695–698} предоставяйки потенциални възможности за допълнително оптимизиране на ръководената от PAP терапия за СН.

8.3.2. Белодробна хипертония, свързана с клапно сърдечно заболяване

Белодробната хипертония често настъпва като последица от клапно сърдечно заболяване. Докато хирургичните или интервенционалните подходи за възстановяване на клапите подобряват кардиопулмоналната хемодинамика чрез намаляване на PAWP и PAP и подобряване на УО,⁶⁹⁹ персистиращата БХ след корекция на клапното заболяване е честа и е свързана с неблагоприятни резултати.^{634,700}

8.3.2.1. Болест на митралната клапа

Както митралната стеноза, така и митралната регургитация често водят до посткапиларна БХ. Функционална (вторична) митрална регургитация настъпва както при HFrEF, така и при HFpEF и е важен допринасящ фактор за БХ при LHD. Намаляването на степента на митралната регургитация съгласно насоките на Препоръки на ЕКД/ЕАСТS 2021 г. за лечение на клапни сърдечни заболявания 28 има решаваща роля за подобряване на хемодинамиката при пациенти с HFrEF, тъй като намалява mPAP и PAWP и подобрява CI.⁶⁹⁹ Въпреки това данни от регистри са демонстрирали, че дори умерено повишеното sPAP оказва отрицателно въздействие върху постпроцедурните резултати след катетър-базирана терапия.⁷⁰⁰

8.3.2.2. Аортна стеноза

При пациенти с аортна стеноза, подложени на хирургично или транскатетърно протезиране на аортната клапа, БХ преди интервенцията е свързана с по-висок риск от вътреболнични нежелани събития и неблагоприятни дългосрочни резултати.^{646–651} Въпреки че постпроцедурното подобрене на БХ корелира с облекчаване на симптомите и благоприятни резултати, персистирането на БХ се среща често и дори умерената БХ е свързана с по-висока обща смъртност.^{646–651}

Трябва да се отбележи, че медикаментозната терапия на БХ след клапна корекция може да причини вреда. Рандомизирано проучване с 231 пациенти с хирургично коригирано клапно сърдечно заболяване и персистираща БХ е показало, че терапията със силденафил спрямо плацебо е свързана с по-лош резултат;⁷⁰¹ това проучване обаче не прави разлика между различните видове БХ (прекапиларна, IpcPH и SrcPH).

8.3.2.3. Трикуспидална регургитация

Високостепенната ТР е свързана с обемно обременяване, повишено работно натоварване на ДК и маладаптивно ремоделиране, което води до симптоматична десностранна СН и намалена преживяемост.^{702,703} Докато първичната ТР е сравнително рядка, функционална ТР може да възникне от ануларна дилатация при наличие както на БХ, както и на LHD. В последните години се появиха транскатетърни интервенции на трикуспидалната клапа, целящи намаляване на ТР и обемното обременяване на ДК. Трябва да се отбележи, че коригирането на ТР при пациенти с БАХ или БХ при (неклапно) LHD със значително повишено БСС и/или ДК дисфункция би трябвало да се обмисли много внимателно, тъй като може да бъде опасно.⁷⁰⁴ Куплирането дясна камера-белодробна артерия е независим предиктор на общата смъртност при такива пациенти.⁷⁰⁵ Подборът на пациентите е от решаващо значение и в

Препоръки Таблица 22: Препоръки при белодробна хипертония, свързана с левостранна сърдечна болест

Таблица 22A

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с LHD се препоръчва оптимизиране на лечението на основното заболяване, преди да се вземе предвид оценка на подозираната БХ ^{27,28}	I	A
ДСК се препоръчва при съмнение за БХ при пациенти с LHD, ако подпомага вземането на терапевтични решения	I	C
ДСК се препоръчва при пациенти с високостепенна трикуспидална регургитация със или без LHD преди хирургична или интервенционна корекция на клапата	I	C
При пациенти с LHD и съмнение за БХ с характеристики на тежка прекапиларна компонента и/или маркери за ДК дисфункция се препоръчва насочване към център по БХ за цялостно диагностично уточняване ^{29,47,142}	I	C
При пациенти с LHD и SrcPH с тежка прекапиларна компонента (напр. БСС >5 WU) се препоръчва индивидуализиран подход към лечението	I	C
Когато пациенти с БХ и множество рискови фактори за LHD, които имат нормално PAWP в покой, но абнормен отговор към физическо натоварване или обременяване с течности, се лекуват с лекарства за БАХ, се препоръчва внимателно проследяване	I	C
При пациенти с БХ при ДСК, гранично PAWP (13–15 mmHg) и белези на HFpEF, може да се вземе предвид допълнително изследване с физическо натоварване или обемно обременяване за демаскиране на посткапиларна БХ ^{133,143}	IIb	C
Лекарства, одобрени за БАХ, не се препоръчват при БХ-LHD ^{c 631,678,683,684,701,706}	III	A

Таблица 22B

Препоръки	СТЕПЕН		Клас ^a	Ниво ^b
	Качество на доказателствата	Сила на препоръките		
Не може да се направи препоръка за или против употребата на PDE5i при пациенти с HFpEF и комбинирана пост- и прекапиларна БХ	Ниско	Никаква	–	–
Не се препоръчва употребата на PDE5i при пациенти с HFpEF и изолирана посткапиларна БХ	Ниско	Условна	III	C

SrcPH, комбинирана пост- и прекапиларна БХ; ERA, ендотелин рецепторен антагонист; СН, сърдечна недостатъчност; HFpEF, сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFrEF, сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; LHD, левостранна сърдечна болест; БАХ, белодробна артериална хипертония; PAWP, вклинено налягане в белодробната артерия; PDE5i, фосфодиестераза 5 инхибитори; БХ, белодробна хипертония; PH-LHD, белодробна хипертония, свързана с левостранна сърдечна болест; БСС, белодробно съдово съпротивление; ДСК, дясна сърдечна катетеризация; ДК, деснокамерна; WU, единици по Wood.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Идентифицирани са опасения за безопасност, когато ERA се използват при пациенти със СН (HFpEF и HFrEF със или без БХ), и когато силденафил се използва при пациенти с персистираща БХ след корекция на клапно сърдечно заболяване.

процеса на оценка преди корекция на трикуспидалната клапа е необходим цялостен диагностичен подход, интегриращ образни методи и инвазивна хемодинамична оценка, особено поради факта, че ехокардиографията подценява sPAP при наличие на високостепенна ТР.

8.3.3. Препоръки за употребата на лекарства одобрени за БАХ при БХ-LHD

Препоръките за употребата на лекарства, одобрени за БАХ, при пациенти с БХ-LHD са установени на базата на ключов описателен въпрос 5 (Допълнителни данни, Раздел 8.3).

Препоръките за употреба на PDE5is при пациенти със СрсPH, свързана с HFrEF, се основават на PICO въпрос II (Допълнителни данни, Раздел 8.4). Идентифицирани са две РКП, в които са включени пациенти с HFrEF и БХ, но няма проучване, което конкретно да включва пациенти с HFrEF и СрсPH. Вредни ефекти не могат да бъдат изключени, дори ако наличните данни от клинични проучвания, серии от случаи и регистри предполагат, че PDE5i могат да се прилагат безопасно при пациенти със СрсPH, свързана с HFrEF. Ето защо не може да се направи обща препоръка за или против употребата на PDE5i при пациенти с HFrEF и СрсPH. Важно за практиката обаче е да се направи препоръка против употребата им при пациенти с HFrEF и ИрсPH.

9. Белодробна хипертония, свързана с белодробни заболявания и/или хипоксия (група 3)

Белодробна хипертония се наблюдава често при пациенти с ХОББ и/или емфизем, ИББ, комбинирана белодробна фиброза и емфизем (CPFE) и хиповентилационни синдроми.^{52,165,707,708} Белодробната хипертония се среща рядко при обструктивна сънна апнея, освен ако няма и други придружаващи заболявания като ХОББ или дневна хиповентилация.⁷⁰⁹ Смята се, че на голяма надморска височина (>2500 m) индуцираната от хипоксия БХ засяга >5% от населението, като развитието на БХ е свързано с географията и генетични фактори.⁷¹⁰

Едно скринингово проучване за БХ, проведено върху голяма група от >100 пациенти с лимфангиолойомиоматоза, потвърди, че при тях БХ обикновено е лека: от шест пациенти (5,7%) с прекапиларна БХ нито един не е имал mPAP >30 mmHg и БХ е била свързана с промени в PFT, което предполага, че повишаването на mPAP се дължи на паренхимно засягане.⁷¹¹ Ето защо БХ при лимфангиолойомиоматоза сега се класифицира в група 3 на БХ.¹

При пациентите с белодробно заболяване БХ се категоризира като нетежка или тежка в зависимост от хемодинамичните показатели (Фигура 12). В Препоръките на ЕКД/ЕРД от 2015 г. за диагностициране и лечение на БХ, тежката БХ се определя от mPAP >35 mmHg или mPAP ≥25 mmHg с CI <2,5 L/min/m².^{25,26} Две скорешни проучвания обаче показаха, че БСС >5 WU е по-добър праг за отграничаване на пациентите с по-лоша прогноза при пациенти с БХ, свързана както с ХОББ, така и с ИББ.^{712,713} Въз основа на тези данни настоящите препоръки използват БСС за разграничаване между нетежка БХ (БСС ≤5 WU) и тежка БХ (БСС >5 WU). Докато нетежката БХ е често срещана при напреднала ХОББ и ИББ, дефинирана чрез спирометрични критерии, тежката БХ е рядка и се среща при

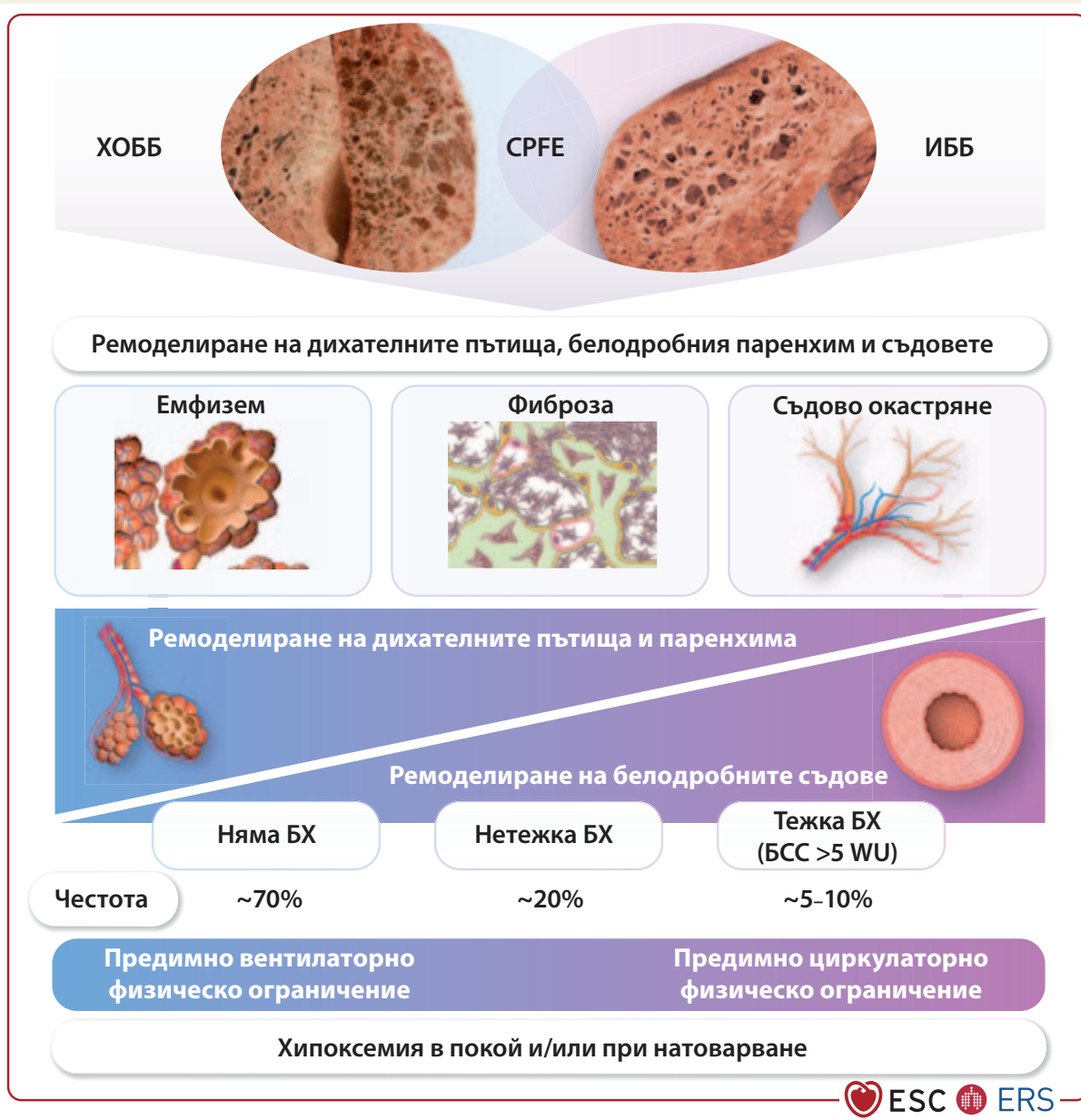
1–5% от случаите на ХОББ и <10% от пациентите с напреднала ИББ, с ограничени данни при обеситас-хиповентилационния синдром.^{714,715} Дори нетежката БХ при белодробно заболяване влияе отрицателно върху симптомите и преживяемостта и е свързана с по-чести хоспитализации.^{715–717} Пациентите с белодробно заболяване и тежка БХ имат по-лоша прогноза от тези с нетежка БХ, което доказва, че това разграничение има клинично значение.^{51,712,713,718,719} Трябва да се отбележи, че развитието на тежка БХ в голяма степен е независимо от спирометрията, но обикновено се придружава от хипоксемия, ниско PaCO₂ и значително намаление на DLCO.^{51,714,718,719}

Белодробната хипертония, проявяваща се при пациенти с белодробно заболяване, може да се дължи на редица причини, включително недиагностицирана СТЕРН или БАХ.^{714,720} Сърдечните коморбидности са също чести при пациенти с белодробно заболяване и могат да допринесат за БХ. Предложени са редица ясно очертани фенотипове БХ при пациенти с белодробно заболяване, включително белодробен съдов фенотип.^{51,720} Белодробният съдов фенотип се характеризира с по-добре съхранена спирометрия, нисък DLCO, хипоксемия, различни промени в паренхимата от белодробните образни изследвания и циркулаторно ограничение на физическия капацитет.^{51,714,718–722} Последните проучвания показваха, че клиничните характеристики, ходът на заболяването, отговорът на лечението,^{451,718,719} и хистологичният субстрат^{723,724} при пациенти с тежка БХ и леки белодробни заболявания са различни от тези при пациенти с ИБАХ, като включително прогнозата е по-лоша.

9.1. Диагноза

При пациенти с белодробно заболяване симптомите на БХ, особено диспнея при усилие, се припокриват с тези на основното заболяване. Физикалните находки също могат да бъдат неспецифични, например: подуване на глезените е често срещано по време на епизоди на вентилационна недостатъчност при ХОББ, където активирането на системата ренин–ангиотензин–алдостерон може да причини задръжка на течности, обикновено при запазена ДК функция.

Неинвазивни тестове – като ЕКГ, показваща дясна електрическа ос или ДК обременяване, повишени нива на BNP/NT-proBNP, CPET или признаци от изобразителните методи – могат да подсказат диагнозата БХ при пациенти с белодробно заболяване.^{725,726} Ехокардиографията остава най-широко използваният неинвазивен диагностичен инструмент за оценка на БХ. Въпреки това, точността на ехокардиографията при пациенти с напреднали респираторни заболявания е ниска, като TRV не може да се измери при >50% от пациентите в някои проучвания и има тенденция за надценяване на PAP и погрешно класифициране на пациенти с БХ.^{86,87,727} По-нови данни предполагат, че стъпаловидният сборен ехокардиографски скор може да идентифицира пациенти с тежка БХ, със и без изчисляване на TRV, като се използват други ехокардиографски характеристики, включително ДП площ, съотношение ДК:ЛК и индекс на ексцентричност на ЛК.⁷²⁸ Когато се подозира БХ, комбинирането на ехокардиография с контрастна КТ може да подпомогне за диагностичната оценка и класифицирането на заболяването.^{108,729–731} Дилатацията на белодробната артерия, хипертрофията на изходния тракт на ДК и повишеното съотношение ДК:ДК може да подсказе диагнозата БХ.¹⁰⁸ В идеалния случай оценката трябва да се направи или повтори, когато пациентът е клинично стабилен, тъй като екзацербациите могат значително да повишат PAP.



Фигура 12: Патофизиология на белодробната хипертония, свързана с белодробно заболяване (група 3).

ХОББ, хронична обструктивна белодробна болест; CPFE, комбинирана пулмонална фиброза и емфизем; ИББ, интерстициална белодробна болест; БХ, белодробна хипертония; БСС, белодробно съдово съпротивление; WU, единици по Wood. Показани са подлежащи белодробни заболявания (**горен панел**); допринасящи патогенни белодробни изменения на дихателните пътища, паренхима и съдовете (**среден панел**); и връзката на ремоделирането на дихателните пътища/паренхима и съдовото ремоделиране със степента на БХ и нейните последици за ограничаване на физическия капацитет (вентилаторно срещу циркулаторно, **по-долен панел**).

Ключови елементи при оценката на suspectна БХ при белодробно заболяване включват съчетание от: (1) наличие или отсъствие на рискови фактори за БАХ, СТЕРН или LHD; (2) клинични характеристики, включително ход на заболяването (напр. бързо скорошно влошаване срещу постепенна промяна през годините, кислородни нужди); (3) PFT, включително DLCO и кръвно-газов анализ; (4) измервания на NT-proBNP, ЕКГ и ехокардиография; и (5) използване на образни методики с напречни срезове като контрастна КТ, SPECT или V/Q белодробен скен, а в избрани случаи cMRI⁷³² за оценка на необходимостта от ДСК. Кардиопулмоналният тест с натоварване може да бъде полезен за оценка на вентилаторни

или циркулаторни ограничения при пациенти с белодробно заболяване,^{121,733} въпреки че данните са ограничени що се отнася до клиничната му употреба за идентифициране на пациенти с БХ при белодробно заболяване.

Показанията за ДСК при белодробно заболяване включват оценка за хирургично лечение (избрани пациенти, при които се обмисля LTx и операция за намаляване на белодробния обем), suspectия за БАХ или СТЕРН и когато допълнителната информация ще подпомогне фенотипизирането на заболяването и обмислянето на терапевтични интервенции (Фигура S3).^{712,718,734} В идеалния случай изследването трябва да се проведе в център по БХ, когато пациентите са клинично

стабилни и лечението на основното белодробно заболяване е оптимизирано. Трябва да се обърне внимание на начина, по който се извършват измерванията на налягането поради влиянието на променящото се интраторакално налягане върху белодробната хемодинамика по време на респираторния цикъл (вж. *Раздел 5.1.12*).⁷³⁵

9.2. Терапия

Терапевтичният подход при група 3 БХ започва с оптимизиране на лечението на подлежащото белодробно заболяване, включително допълнителна кислородна терапия и неинвазивна вентилация, когато е показано, както и включване в програми за белодробна рехабилитация.⁷³⁶ Има ограничени и противоречиви доказателства за употребата на лекарства, одобрени за БАХ при пациенти с БХ група 3, а тези лекарства могат да имат променливи и понякога неблагоприятни ефекти върху хемодинамиката, физическия капацитет, газовия обмен и резултатите при тази популация пациенти.^{181,737–740}

9.2.1. Белодробна хипертония, свързана с хронична обструктивна белодробна болест или емфизем

Проучванията, използващи лекарства одобрени за БАХ при пациенти с БХ, свързана с ХОББ или емфизем, са дали противоречиви резултати и са ограничени най-вече от малък размер на извадката, кратка продължителност и недостатъчно хемодинамично характеризирани на БХ.^{739,741,742} В 16-седмично РКП с 28 пациенти с ХОББ и тежка БХ, потвърдена с ДСК, терапията със силденафил е довела до статистически значимо подобрене в БСС и качеството на живот.⁷⁴³ Данни от регистъри са установили, че при ~30% от пациентите с ХОББ и тежка БХ, лекувани предимно с PDE5i, се наблюдава подобрене във ФК по СЗО, 6MWD и БСС спрямо изходното ниво и тези от тях, които отговарят на лечението, имат подобрена преживяемост без трансплантация.^{51,718} Въпреки това, поради липсата на големи рандомизирани проучвания, доказателствата са недостатъчни, за да подкрепят масовата употреба на лекарства, одобрени за БАХ при пациенти с ХОББ и БХ. Пациенти с ХОББ и подозирана или потвърдена тежка БХ трябва да бъдат насочени към центрове за БХ за вземане на индивидуално решение.

9.2.2. Белодробна хипертония, свързана с интерстициална белодробна болест

Редица проучвания фаза 2 и фаза 3 са изследвали използването на ERA за лечение на ИББ, като всички са с отрицателни резултати.^{740,744,745} PDE5i силденафил също е изследван във фаза 3 проучвания на пациенти с ИББ – също с отрицателни резултати.^{746,747} Налични са недостатъчно данни от РКП при пациенти с БХ, свързана с ИББ, и много от проучванията, извършени за това показание,^{748,749} страдат от същите ограничения, както гореспоменатите проучвания при БХ, свързана с ХОББ. Освен това има няколко неблагоприятни сигнала за безопасност: амбрисентан е свързан с повишен риск от клинично влошаване при пациенти с ИББ със или без БХ,^{740,750} а риоцигуат е свързан с повишен риск от влошаване, включително потенциално увеличена смъртност, при пациенти с БХ, свързана с идиопатична интерстициална пневмония.¹⁸¹ Обратно, при употреба на инхалаторен трепростинил бяха получени обещаващи резултати. Във фаза 3 РКП (INCREASE) е проучено приложението на инхалаторен трепростинил с прицелна доза от 72 µg, прилаган четири пъти дневно при

326 пациенти с БХ, свързана с ИББ.^{734,751} Диагнозата БХ е потвърдена с ДСК в рамките на 1 година преди включването. На 16-тата седмица плацебо-коригираното 6MWD се подобрява с 31 m в групата на инхалаторен трепростинил, има подобрене също така в NT-proBNP и клиничните събития на влошаване, като последното се дължи на по-ниския дял пациенти, чието 6MWD е намаляло с >15% от изходното.

Като се има предвид значителното въздействие дори на нетежката БХ при пациенти с белодробно заболяване, отговарящите на условията пациенти трябва да бъдат насочени за оценка за LTx. Въз основа на резултатите от проучването INCREASE при пациенти с ИББ и БХ може да се вземе предвид инхалаторен трепростинил, но са необходими допълнителни данни, особено по отношение на дългосрочните резултати. Рутинната употреба на други лекарства, одобрени за БАХ, не се препоръчва при пациенти с ИББ и нетежка БХ. При пациенти с тежка БХ и/или тежка ДК дисфункция или, когато има несигурност по отношение на лечението на БХ, се препоръчва насочване към център по БХ за внимателна оценка, за да се улесни включването в РКП и да се омислят терапии за БАХ на индивидуална основа (*Фигура S3*). Данни от регистри показват, че някои пациенти с група 3 БХ се лекуват с лекарства за БАХ, предимно PDE5i,^{718,752,753} но не е ясно дали и до каква степен тези пациенти имат полза от това лечение.

9.2.3. Препоръки за употребата на лекарства, одобрени за БАХ при БХ, свързана с белодробно заболяване

Препоръките за употреба на лекарства, одобрени за БАХ, при пациенти с БХ, свързана с ХОББ и ИББ, са създадени въз основа на ключови описателни въпроси б и 7 (Допълнителни данни, *Раздели 9.1* и съответно *9.2*).

Препоръките за употребата на PDE5is при пациенти с тежка БХ, свързана с ИББ, се основават на PICO въпрос III (Допълнителни данни, *Раздел 9.3*). Няма директни данни от РКП за безопасността, поносимостта и ефикасността на PDE5i при пациенти с БХ, свързана с ИББ. Косвените данни, включени в Препоръките, не позволяват да се направят категорични заключения. Като се има предвид липсата на солидни доказателства, членовете на работната група не са в състояние да дадат препоръка за или против употреба на PDE5i при пациенти с ИББ и тежка БХ и препоръчват тези пациенти да бъдат насочвани към център за БХ за вземане на индивидуално решение.

10. Хронична тромбоемболична белодробна хипертония (група 4)

Всички пациенти, чиито симптоми могат да бъдат приписани на пост-тромбоемболични фиброзни обструкции в БА, се считат за пациенти с СТЕPD със или без БХ; СТЕРН остава предпочитаният термин за пациенти с БХ, както е дефинирано в *Раздел 3.1 (Таблица 5)*.⁵⁴ Хроничната тромбоемболична белодробна болест описва симптомни пациенти с несъответстващи перфузионни дефекти при V/Q сканиране и с данни за хронични, организирани, фиброзни съсиреци при КТПА или ДСА, като пръстеновидни стенози, мрежовидни/цепковидни лезии и хронични тотални оклузии (торбовидни лезии или с постепенно изтъняване), след най-малко 3 месеца терапевтична антикоагулация. Белодробната хипертония

Препоръки Таблица 23: Препоръки за белодробна хипертония, свързана с белодробно заболяване и/или хипоксия
Таблица 23А

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Ако при пациент с белодробно заболяване се подозира БХ, се препоръчва провеждане на ехокардиография ^c и интерпретиране на резултатите заедно с АГА, PFT, включително DLCO, и КТ изобразяване	I	C
При пациенти с белодробно заболяване и съмнение за БХ се препоръчва оптимизиране на лечението на подлежащото белодробно заболяване и, когато има показания, на хипоксемията, дихателните нарушения по време на сън и/или алвеоларната хиповентиляция	I	C
При пациенти с белодробно заболяване и съмнение за тежка БХ или когато има несигурност по отношение на лечението на БХ, се препоръчва насочване към център по БХ ^d	I	C
При пациенти с белодробно заболяване и тежка БХ се препоръчва индивидуализиран подход в лечението	I	C
При подходящи пациенти с белодробно заболяване и БХ се препоръчва насочване за оценка за LTx	I	C
При пациенти с белодробно заболяване и съмнение за БХ се препоръчва ДСК, ако се очаква резултатите да подпомогнат терапевтичните решения	I	C
Инхалаторният трепростинил може да се вземе предвид при пациенти с БХ, свързана с ИББ ⁷³⁴	IIb	B
Употребата на амбрисентан не се препоръчва при пациенти с БХ, свързана с IPF ⁷⁴⁰	III	B
Употребата на риоцигуат не се препоръчва при пациенти с БХ, свързана с IIP ¹⁸¹	III	B
Употребата на медикаменти за БАХ не се препоръчва при пациенти с белодробно заболяване и нетежка БХ ^e	III	C

Таблица 23В

Препоръки	СТЕПЕН		Клас ^a	Ниво ^b
	Качество на доказателствата	Сила на препоръките		
PDE5i може да се има предвид при пациенти с тежка БХ, свързана с ИББ (индивидуално вземане на решение в центрове по БХ)	Много ниско	Условна	IIb	C
Не се препоръчва употребата на PDE5i при пациенти с ИББ и нетежка БХ	Много ниско	Условна	III	C

АГА, артериален кръвно-газов анализ; КТ, компютърна томография; DLCO, белодробен дифузионен капацитет за въглероден моноксид; IIP, идиопатична интерстициална пневмония; IPF, идиопатична пулмонална фиброза; ИББ, интерстициална белодробна болест; LTx, белодробна трансплантация; БАХ, белодробна артериална хипертония; PDE5i, фосфодиестераза 5 инхибитор; PFT, белодробен функционален тест; БХ, белодробна хипертония; ДСК, дясна сърдечна катетеризация.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c В идеалния случай оценката трябва да се направи, когато пациентът е клинично стабилен, тъй като екзацербациите могат да повишат значително налягането в белодробната артерия.

^d Тази препоръка не се отнася за пациенти с краен стадий на белодробно заболяване, които не се считат за кандидати за LTx

^e Това не включва инхалаторен трепростинил, който може да се има предвид при пациенти с БХ, свързана с ИББ, независимо от тежестта на БХ.

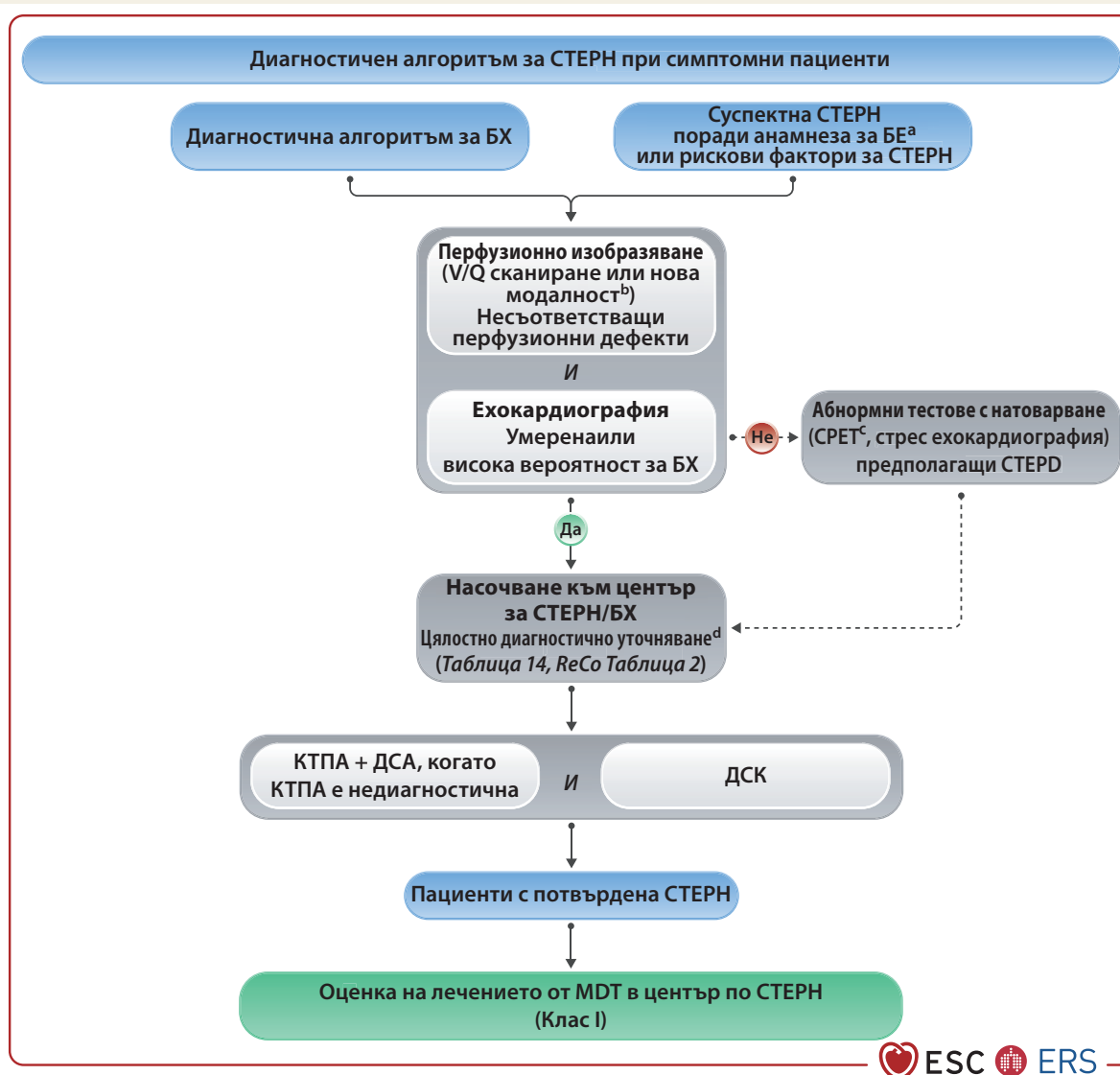
при това състояние не е само последствие от обструкция на БА от организирани фиброзни съсиреци, но може да бъде свързана и със съчетаната микроваскулопатия. При пациентите без БХ в покой задухът може да се дължи на БХ при физическо натоварване (вижте дефиницията в Раздел 3.1, Таблица 5) и/или повишена вентилация на мъртвото пространство.⁵⁴ Изключването на вентилаторно ограничение, декондициониране и психогенен хипервентиляционен синдром чрез CPET и на ЛК миокардна или клапна болест чрез ехокардиография имат извънредно голяма роля при вземането на терапевтични решения при пациенти с CTEPD без БХ.

10.1. Диагноза

Хроничната тромбоемболична белодробна хипертония е често срещана и важна причина за БХ с добре очертана стратегия за лечение. По тази причина, възможността за наличие на СТЕРН трябва внимателно да се вземе предвид при всички пациенти с БХ (Фигура 13). В контекста на остър БЕ, СТЕРН трябва да се има предвид: (1) ако рентгенологичните признаци (подробно описани в Раздел 5.1.7) подсказват СТЕРН при

КТПА, извършена за диагностициране на БЕ,¹¹² и/или ако изчисленото ехокардиографски sPAP е >60 mmHg;¹¹² (2) когато диспнеята или функционалните ограничения персистират в клиничния ход след БЕ;⁷⁵⁴ и (3) при бессимптомни пациенти с рискови фактори за СТЕРН или висока прогностична вероятност за СТЕРН.⁷⁵⁵ Някои състояния като постоянни вътресъдови устройства (пейсмейкър, постоянни венозни пътища, вентрикуло-атриални шънтове), възпалителни заболявания на червата, есенциална тромбоцитемия, полицитемия вера, спленектомия, антифосфолипиден синдром, заместителна терапия с високи дози тиреоидни хормони и злокачествени заболявания, са рискови фактори за СТЕРН.^{54,103,756}

Алтернативни причини за обструкция на БА (също включени в група 4 на класификацията на БХ) – включително саркоми на БА, други злокачествени тумори (напр. бъбречен карцином, карцином на матката и герминативноклетъчни тумори на тестисите), незлокачествени тумори (напр. лейомиома на матката), артериит без СТБ, вродени или придобити стенози на БА, паразити (хидатидна киста) и емболия от чуждо тяло – трябва да се имат предвид в диференциалната диагностика на CTEPD.⁷⁵⁷ Те могат да бъдат изследвани чрез специфични допълнителни образни методики като сканира-



Фигура 13: Диагностична стратегия при хронична тромбоемболична белодробна хипертония.

CPET, кардиопулмонален тест с натоварване; СТЕPD, хронична тромбоемболична белодробна болест; СТЕРН, хронична тромбоемболична белодробна хипертония; КТПА, компютър-томографска пулмонална ангиография; ДКТ, двуенергийна компютърна томография; ДСА, дигитална субтракционна ангиография; MDT, мултидисциплинарен тим; MRI, магнитно-резонансно изобразяване; БЕ, белодробен емболизъм; P_{ETCO_2} , максимално налягане на издишания въглеродния диоксид; БХ, белодробна хипертония; ReCo, препоръка; ДСК, дясна сърдечна катетеризация; sPAP, систолно белодробно артериално налягане; V/Q, вентилация/перфузия; VE/VCO_2 , вентилаторни еквиваленти на въглеродния диоксид; VO_2/HR , кислороден пулс; VO_2 , кислородна консумация.

^a Суспектна СТЕРН поради анамнеза за БЕ, включително повишено sPAP от ехокардиографията и признаци, предполагащи СТЕРН при КТПА, извършена по време на остър БЕ (Раздел 5.1.7).

^b В момента се прави оценка на алтернативни техники за перфузионно изобразяване като картографиране с йодна субтракция, ДКТ и ЯМР-перфузия.

^c Типичен модел, включващ ниско P_{ETCO_2} , висок VE/VCO_2 , нисък VO_2/HR и нисък пиков VO_2 (Раздел 5.1.11).

^d Подробно диагностично уточняване след 3 месеца терапевтична антикоагулация или по-рано при нестабилни или бързо влошаващи се пациенти. В идеалния случай КТПА, ДСА и ДСК се извършват в центрове по СТЕРН, но понякога се извършват в центрове по БХ в зависимост от държавата и организацията.

не с ^{18}F -2-флуоро-2-дезоксид-D-глюкоза позитрон-емисионна томография (PET), която може да осигури допълнителна информация при съмнение за сарком на БА.⁷⁵⁸

Вентилационно/перфузионната скintiграфия²⁰⁷ си остава най-ефективният инструмент за изключване на СТЕPD. Алтернативните перфузионни техники за изобразяване – като картографиране чрез йодна субтракция, ДКТ и ЯМР-перфузия – имат многобройни теоретични предимства пред V/Q, но

са по-сложни технически и по-скъпи, имат ограничена достъпност и към настоящия момент не са широко валидирани.

Компютър-томографската белодробна ангиография с би-планарна реконструкция се използва широко за диагностицирането на СТЕPD и оценката за операбилност, но негативната КТПА, дори и с високо качество, не изключва СТЕPD, тъй като дисталното заболяване може да бъде пропуснато. Дигиталната субтракционна ангиография все още се използва за

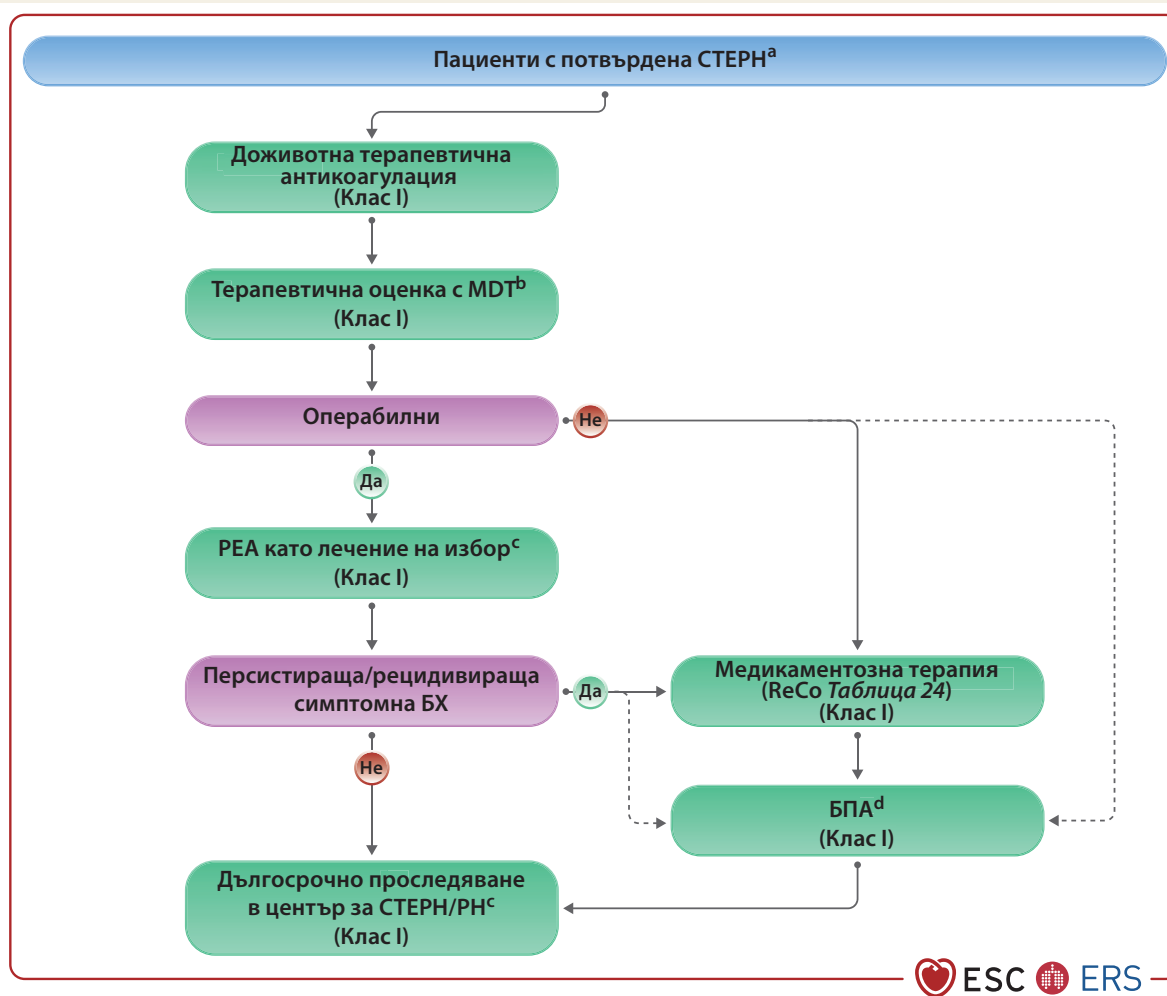
оценка на възможностите за лечение, когато КТПА е недиагностична. Селективната сегментна ангиография, КТ с коничен лъч и площ детекторна КТ позволяват по-точна визуализация на субсегментните съдове и са полезни за процедурно насочване на БПА. Ползите от новите технологии изискват валидиране в проспективни проучвания преди да бъдат препоръчани за рутинна клинична употреба; в момента се провежда голямо европейско многоцентрово проучване.⁷⁵⁹

10.2. Терапия

Алгоритъмът за лечение на СТЕРН включва мултимодален подход с комбинация от белодробна ендартеректомия (РЕА), БПА и медикаментозна терапия, насочени към комбинацията от анатомични лезии: проксимално, дистално и микросъдово засягане (Фигури 14 и 15).

Общите мерки, които се препоръчват при БАХ, се прилагат и при СТЕРН, като включват контролирани физически тренировки, които са ефективни и безопасни при неоперабилни пациенти с СТЕРН,⁷⁶⁰ както и рано след РЕА.⁷⁶¹

При пациенти с СТЕРН се препоръчва доживотна терапевтична антикоагулация, тъй като рецидивиращата белодробна тромбоемболия, придружена от непълна резолуция на тромба, е ключова патофизиологична характеристика на това заболяване. Няма РКП при СТЕРН с някои от одобрените антикоагуланти. Въпреки липсата на доказателства обаче, VKA се препоръчват от експертите и се използват най-широко като стандартна терапия при пациенти с СТЕРН. Напоследък NOAC се използват по-често като алтернативи на VKA, отново без доказателства от РКП. Една ретроспективна серия случаи от Обединеното кралство и многоцентров проспективен регистър (EXPERT) показаха сравнима честота на кървене с VKAs и NOACs при СТЕРН, но честотата на



Фигура 14: Стратегия за лечение на хронична тромбоемболична белодробна хипертония.

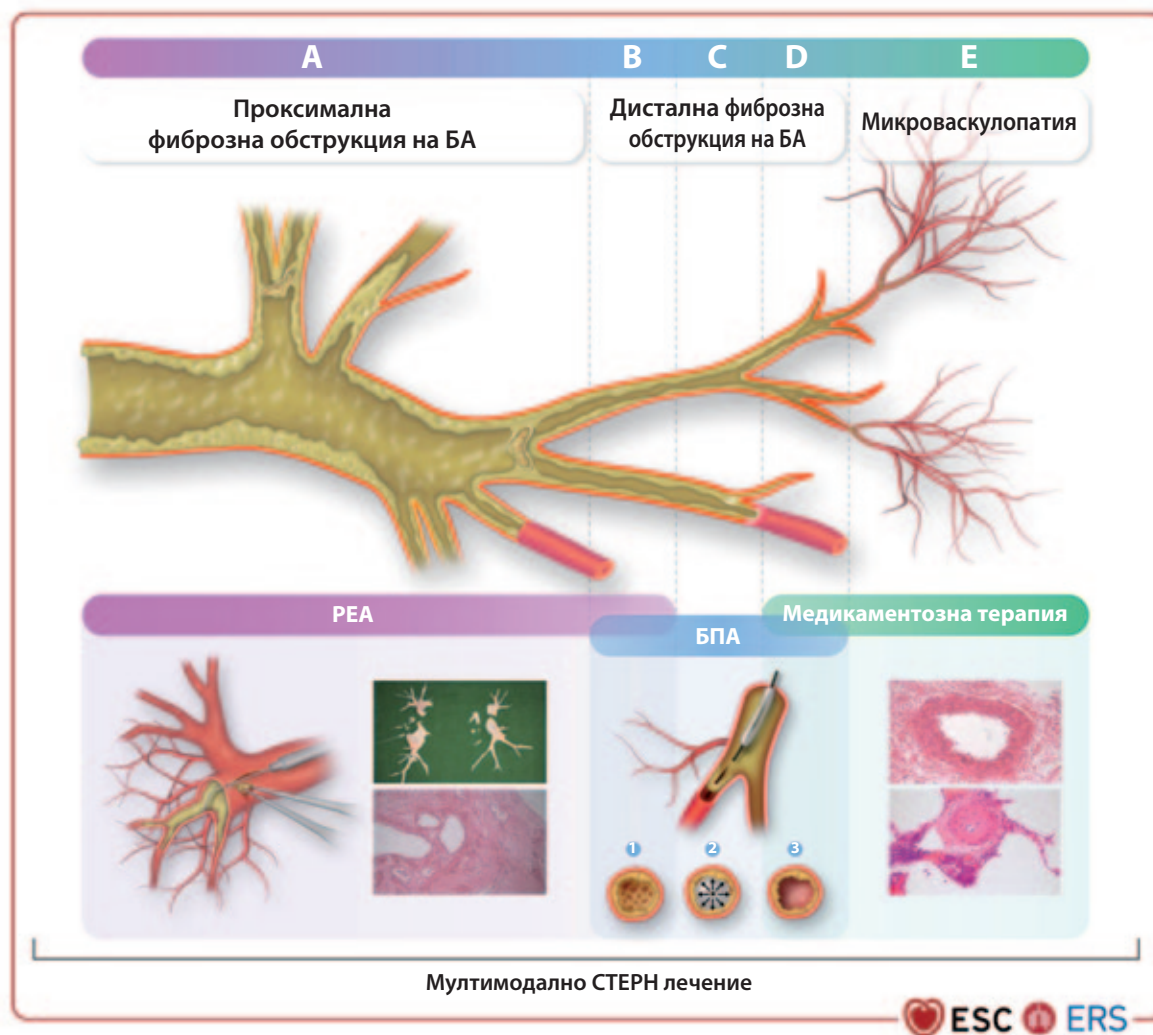
БПА, балонна пулмонална ангиопластика; СТЕPD, хронична тромбоемболична белодробна болест; СТЕРН, хронична тромбоемболична белодробна хипертония; MDT, мултидисциплинарен екип; БАХ, белодробна артериална хипертония; РЕА, белодробна ендартеректомия; БХ, белодробна хипертония; БСС, белодробно съдово съпротивление; ReCo, препоръка; WU, единици по Wood.

^a Избрани симптомни пациенти с СТЕPD без БХ могат също да бъдат лекувани с РЕА и БПА.

^b Срещата на MDT може да бъде виртуална.

^c Оценката на лечението може да се различава в зависимост от нивото на експертиза в РЕА и БПА.

^d За неоперабилни пациенти с БСС >4 WU трябва да се обмисли медикаментозна терапия преди БПА; данните за БПА като терапия от първа линия са ограничени.



Фигура 15: Припокриване на лечението/мултимодален подход при хронична тромбоемболична белодробна хипертония.

БПА, балонна пулмонална ангиопластика; СТЕРН, хронична тромбоемболична белодробна хипертония; БА, белодробна артерия; РЕА, белодробна ендартеректомия.

Горни панели: (А) Проксимални фиброзни обструкции на БА (диаметър на съда 10–40 mm). (В) Дистална сегментна и субсегментна фиброзна обструкция на БА, потенциално подходяща както за РЕА, така и за БПА (диаметър на съда 2–10 mm). (С) Дистални субсегментни фиброзни обструкции на БА образуват мрежовидна лезия в субсегментен клон на БА, подходящ за интервенции с БПА (диаметър на съда 0,5–5 mm). (D) Дисталните субсегментни фиброзни обструкции на БА образуват мрежовидни лезии, които могат да бъдат придружени от микроваскулопатия (диаметър на съда <0,5 mm). (Е) Микроваскулопатия (диаметър на съда <0,05 mm), лекувана с медикаментозна терапия.

Долни панели: (А) долу вляво: РЕА; диаметър на съда (0,2–3 cm). Дясната БА е отворена и аспирационният дисектор се въвежда между стената на артерията и фиброзата. Следвайки вътрешността на артерията надолу до сегментно и субсегментно ниво, фиброзният материал впоследствие се освобождава от стената и се отстранява с форцепс. (А) долу вдясно: хирургичен материал от РЕА с „опашки“ към субсегментни клонове на БА; напречно сечение на частично организирана и направена проходима тромботична лезия на голямата БА, дисекирана по време на РЕА. (В, С, D) Водачът се въвежда между фиброзния материал (1), след което балонът се надува, което води до разкъсване на мрежата (2). Фиброзният материал е прикрепен към съдовата стена (3). (Е) Малка мускулна БА, показваща ексцентрична интимална фиброза, включваща задебеляване и пролиферация на интимата – таргет на медикаментозната терапия.

рецидивиращи венозни тромбоемболии е била по-висока при получаващите NOAC.^{762,763} При пациенти с антифосфолипиден синдром (10% от популацията с СТЕРН) се препоръчва VKA.^{103,764,765} При диагностициране на СТЕРН трябва да се извърши скрининг за антифосфолипиден синдром. При липса на каквито и да било доказателства за или против продължителната антикоагулация при пациенти с СТЕРН без БХ, дългосрочната антикоагулантна терапия се основава на

индивидуално решение. Тя се препоръчва, когато рискът от рецидив на БЕ е умерен или висок в съответствие с Препоръките на ЕКД/ЕРД от 2019 г. за диагностика и лечение на остър белодробен емболизъм (Таблица 11).¹⁰³

10.2.1. Хирургично лечение

Хирургичната РЕА е лечение на избор при пациенти с достъпни лезии на БА.¹⁰² Тъй като операцията може да норма-

лизира белодробната хемодинамика (65% намаление на БСС)⁷⁶⁶ и функционалния капацитет, експертен мултидисциплинарен тим, включващ опитен РЕА хирург (на място или в тясна колаборация) е задължителен за оценка на операбилността и вземане на окончателно решение за лечение.¹⁰²

Операбилността се определя на базата на опитност на екипа, достъпност на лезиите на БА, корелацията между тежестта на БХ и степента на обструкции на БА и придружаващите заболявания.⁷⁶⁷ Хирургичната техника е сложна, но добре стандартизирана с над 30-годишен опит. Състои се от пълна двустранна ендартеректомия на БА до сегментно и субсегментно ниво в условията на дълбок хипотермичен циркулаторен арест (*Фигура 15*).^{767,768} В центровете за СТЕРН хирургичните резултати са благоприятни с периперативна смъртност <2,5% поради подобро лечение на сърдечни и белодробни усложнения и добре утвърденото използване на ЕКМО.⁷⁶⁸ Често се наблюдава постоперативна БХ (~25%),⁷⁶⁶ но дългосрочните резултати след РЕА са отлични по отношение на преживяемостта (средно 90% на 3-тата година) и качеството на живот,⁷⁶⁹⁻⁷⁷¹ дори и при пациенти с дистална обструкция на БА.⁷⁷² От друга страна, пациентите с проксимална операбилна болест, които отказват хирургия, имат лоши дългосрочни резултати с 5-годишна преживяемост 53% в сравнение с 83% при пациенти, подложени на РЕА.⁷⁷³ Следователно, РЕА трябва да се предлага на всички операбилни пациенти с благоприятно съотношение риск:полза, в идеалния случай по време на персонален разговор между пациента и хирурга, извършващ РЕА.¹⁰²

Избрани симптомни пациенти с СТЕРД без БХ могат да бъдат лекувани успешно с РЕА, с клинично и хемодинамично подобрене в покой и при физическо натоварване.^{135,774} Тези пациенти се нуждаят от внимателно обсъждане за балансиране на риска и ползата.

10.2.2. Медицинска терапия

За повлияване на микроваскуларната компонента на СТЕРН (*Фигура 15*) са използвани off-label медикаментозни терапии на базата на неконтролирани проучвания и/или регионални одобрения. Междувременно успешно бяха проведени три РКП. Първото фаза 3 РКП изследва ефикасността на риоцигуат при пациенти с неоперабилна СТЕРН или персистираща/рецидивираща БХ след РЕА.⁷⁷⁵ След 16 седмици терапия риоцигуат подобрява 6MWD и редуцира БСС с 31% в сравнение с плацебо и е одобрен за това показание. Трепростинил s.c. е изследван във фаза 3 РКП, което е показало подобрене на 6MWD на 24-та седмица при пациенти с неоперабилна СТЕРН или персистираща/рецидивираща БХ след РЕА, получаващи висока доза в сравнение с ниска доза;⁷⁷⁶ s.c. трепростинил е одобрен за това показание. Във фаза 2 проучване, включващо само пациенти с неоперабилна СТЕРН, мацитентан 10 mg подобрява БСС и 6MWD спрямо плацебо съответно на 16-та и 24-та седмица.⁷⁷⁷ Към момента тече РКП фаза 3 за оценка на безопасността и ефикасността на мацитентан 75 mg при неоперабилна или персистираща/рецидивираща СТЕРН (NCT04271475).

Други медикаментозни терапии – PDE5i (напр. силденафил) и ERA (напр. бозентан) – са използвани off-label, тъй като тяхната ефикасност при неоперабилна СТЕРН не е доказана от РКП или данни от регистри.^{769,778,779} Въпреки това, пероралната комбинирана терапия, включваща PDE5is и ERAs, е обичайна практика при пациенти с СТЕРН с тежко компрометирана хемодинамика.⁷⁸⁰

10.2.3. Интервенционално лечение

Балонната пулмонална ангиопластика (*Фигура 15*) се е превърнала в утвърдено лечение за избрани пациенти с неоперабилна СТЕРН или персистираща/рецидивираща БХ след РЕА, което подобрява хемодинамиката (намаление на БСС 49–66%), деснокамерната функция и физическия капацитет.^{781–794} Дългосрочните резултати са обещаващи, но доказателствата все още са оскъдни.⁷⁹⁵

Предпочита се поэтапна интервенционна процедура с дилатация на ограничен брой сегменти на БА на сесия.^{102,788} Броят на необходимите сесии и ефектът върху хемодинамиката зависят от опита.⁷⁸¹ Макар че БПА е ефективна, тя е свързана със сериозни усложнения, някои от които могат да бъдат фатални. Процедурните и пост-интервенционалните усложнения включват съдово увреждане поради перфорация от водача и белодробно увреждане с хемоптиза и/или хипоксия.^{102,781,796,797} Като при всички интервенционални процедури, обучителната крива е значителна с намаляване на честотата на усложненията с течение на времето;⁷⁸¹ Ето защо тази процедура трябва да се извършва в центрове за СТЕРН с голям обем. Тъй като честотата на интервенционните усложнения може да бъде намалена чрез предварителна медикаментозна терапия, пациентите с БСС >4 WU трябва да бъдат лекувани преди БПА (*Фигура 15*).⁷⁹⁸

Избрани симптоматични пациенти с СТЕРД без БХ и сегментни/субсегментни лезии могат успешно да бъдат лекувани с БПА, с клинично и хемодинамично подобрене в покой и при натоварване.⁷⁹⁹

Предварителните данни за PADN сочат подобрен физически капацитет и белодробна хемодинамика при пациенти с персистираща БХ след РЕА;⁸⁰⁰ като се очаква допълнително потвърждение на данните.

10.2.4. Мултимодално лечение

Мултимодална терапия, включваща хирургия, медикаменти и интервенция, се препоръчва при избрани пациенти с СТЕРН (*Фигура 15*).¹⁰²

Използването на медикаментозна терапия при пациенти с високо предоперативно БСС за подобряване на белодробната хемодинамика преди РЕА е обичайна практика, но все още противоречива, тъй като се смята, че забавя навременното насочване за хирургия и съответно дефинитивното лечение.^{801–803}

Значителна част от симптомните пациенти може да имат персистираща или рецидивираща БХ след РЕА, за която също може да има полза от медикаментозна и/или интервенционална терапия (*Фигура 15*).^{804–806} Средно (m)PAP ≥30 mmHg е свързано със започване на медикаментозна терапия след РЕА, а mPAP ≥38 mmHg и БСС ≥5 WU – с по-лоша дългосрочна преживяемост.⁸⁰⁶

Някои пациенти с СТЕРН може да имат смесени анатомични лезии – хирургично достъпни лезии в единия бял дроб и неоперабилни лезии в другия бял дроб. Такива пациенти могат да имат полза от комбиниран подход с БПА (преди или едновременно с операцията) и РЕА за намаляване на хирургичния риск и подобряване на крайния резултат.⁸⁰⁷

Препоръките за БПА и медикаментозна терапия при пациенти с неоперабилна СТЕРН са създадени на базата на ключов описателен въпрос 8 (Допълнителни данни, *Раздел 10.1*).

Препоръката за използване на медикаментозна терапия преди интервенционална терапия при пациенти с СТЕРН, преценени като неоперабилни, но кандидати за БПА, се основава на PICO въпрос IV (Допълнителни данни, *Раздел 10.2*). Включените доказателства предполагат, че претретирането подобрява белодробната хемодинамика и безопасността на

процедурата. Това се потвърждава от клиничния опит на членовете на Работната група. Въпреки това, поради ниската сигурност на доказателствата, препоръката е условна.

10.2.5. Проследяване

Независимо от резултата от РЕА/БПА пациентите трябва да бъдат проследявани редовно, включително с инвазивна оценка с ДСК 3–6 месеца след интервенцията, което дава възможност за преценка за мултимодален подход на лечение. След успешно лечение е показано ежегодно неинвазивно проследяване, включващо ехокардиография и оценка на физическия капацитет, тъй като са описани случаи на рецидивираща БХ (Фигура 14).⁸⁰⁶

Оценката на риска с ЕКД/ЕРД или REVEAL рискови скорове, разработени за БАХ, е валидирана при медикаментозно лекувани пациенти с СТЕРН,^{300,808,809} но не е известно дали използването му има някакви терапевтични последици и влияе на резултата.

Няма данни или консенсус за това каква е терапевтичната цел след РЕА/БПА или медикаментозна терапия при СТЕРН. Повечето експерти приемат постигането на добър функционален клас (ФК по СЗО I–II) и/или нормализирането или почти нормализирането на хемодинамиката в покой, обективизирана с ДСК 3–6 месеца след процедурата (РЕА или последно БПА), и подобряване на качеството на живот.

Препоръки Таблица 24: Препоръки за хронична тромбоемболична белодробна хипертония и хронична тромбоемболична белодробна болест без белодробна хипертония

Таблица 24А

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
СТЕРН		
ППри всички пациенти с СТЕРН се препоръчват доживотно терапевтични дози антикоагуланти ⁷⁶²	I	C
При пациенти с СТЕРН се препоръчва изследване за антифосфолипиден синдром	I	C
При пациенти с СТЕРН и антифосфолипиден синдром се препоръчва антикоагулация с VKAs ^{103,764,765}	I	C
Препоръчва се всички пациенти с СТЕРН да бъдат разгледани от екип за СТЕРН за оценка на мултимодално лечение ⁵⁴	I	C
РЕА се препоръчва като лечение на избор при пациенти с СТЕРН и фиброзни обструкции в белодробните артерии, достъпни за операция ^{54,102}	I	B
БПА се препоръчва при пациенти, които са технически неоперабилни или имат остатъчна БХ след РЕА и дистални обструкции, подходящи за БПА ^{54,102,783,784,789,793,798,811}	I	B
Риоцигуат се препоръчва при симптоматични пациенти с неоперабилна СТЕРН или персистираща/рецидивираща БХ след РЕА ⁷⁷⁵	I	B
Препоръчва се дългосрочно проследяване след РЕА и БПА, както и при пациенти с СТЕРН, на медикаментозна терапия ^{782,805,806,812}	I	C
Мултимодален подход трябва да се вземе предвид при пациенти с персистираща БХ след РЕА и при пациенти с неоперабилна СТЕРН ^{804,805,812}	IIa	C
Трепростинил s.c. може да се има предвид при пациенти в III–IV ФК по СЗО, които имат неоперабилна СТЕРН или персистираща/рецидивираща БХ след РЕА ⁷⁷⁶	IIb	B
Off-label употреба на лекарства, одобрени за БАХ, може да се има предвид при симптоматични пациенти, които имат неоперабилна СТЕРН ^{55,777–779,801,803}	IIb	B
При пациенти с неоперабилна СТЕРН може да се вземе предвид комбинация от sGC стимулатор/PDE5i, ERA, ⁷⁷⁷ или парентерални простагличлинови аналози ⁷⁷⁶	IIb	C
БПА може да се вземе предвид при технически операбилни пациенти с висок дял дистална болест и неблагоприятно съотношение риск:полза за РЕА	IIb	C
СТЕРД без БХ		
При пациенти с СТЕРД без БХ дългосрочната антикоагулантна терапия трябва да се вземе предвид на индивидуална база ^c	IIa	C
РЕА или БПА трябва да се вземат предвид при избрани симптоматични пациенти с СТЕРД без БХ	IIa	C

Таблица 24В

Препоръки	СТЕПЕН		Клас ^a	Ниво ^b
	Качество на доказателствата	Сила на препоръките		
При пациенти с СТЕРН, които са кандидати за БПА, трябва да се има предвид медикаментозна терапия преди интервенцията ⁷⁹⁸	Много ниско	Условно	IIa	B

БПА, балонна пулмонална ангиопластика; СТЕРД, хронична тромбоемболична белодробна болест; СТЕРН, хронична тромбоемболична белодробна хипертония; ERA, ендотелин рецепторен антагонист; БАХ, белодробна артериална хипертония; PDE5i, фосфодиестераза 5 инхибитор; РЕА, белодробна ендартеректомия; РЕ, белодробен тромбоемболизъм; БХ, белодробна хипертония; s.c., подкожно; sGC, разтворима гуанилат-циклаза; VKA, витамин К антагонист; ФК по СЗО, функционален клас по Световната здравна организация.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Дългосрочна антикоагулантна терапия се препоръчва, когато рискът от рецидив на БЕ е умерен или висок,¹⁰³ или когато няма анамнеза за венозен тромбоемболизъм.

10.3. Екип за хронична тромбоемболична белодробна хипертония и критерии за опитност

За оптимизиране на резултатите при пациентите центровете за СТЕРН трябва да отговарят на критериите за център по БХ (Раздел 12) и да имат мултидисциплинарен екип за СТЕРН, състоящ се от РЕА-хирург, БПА-интервенционист, специалист по БХ и торакален рентгенолог, обучени в центровете за РЕА/БПА с голям обем. Екипът трябва да се събира редовно, за да разглежда новонасочените пациенти и случаите на проследяване след лечение. В идеалния случай центровете за СТЕРН трябва да осъществяват РЕА (>50/година)⁸¹⁰ и БПА (>30 пациенти/година или >100 процедури/година),⁷⁸¹ тъй като тези числа са свързани с по-добри резултати. Центровете за СТЕРН трябва да проследяват и медикаментозно лекувани пациенти. Въз основа на регионалните изисквания, тези числа могат да бъдат коригирани спрямо населението на страната, като в идеалния случай грижите и експертизата да бъдат концентрирани в центровете с голям обем.

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

Белодробната хипертония с неясни и/или многофакторни механизми (Таблица 24) включва няколко заболявания, които могат да бъдат усложнени от комплексно и понякога припокриващо се засягане на белодробните съдове. Въпреки че БХ група 5 включва по-слабо проучени форми на БХ, тя представлява значителна част от товара на БХ в света.¹

Таблица 24: Белодробна хипертония с неясни и/или многофакторни механизми

Нарушения, свързани с белодробна хипертония	
1. Хематологични нарушения	Наследствена и придобита хронична хемолитична анемия - Сърповидноклетъчна болест - β-таласемия - Сфероцитоза - Стоматоцитоза - Аутоимунни заболявания Хронични миелопролиферативни заболявания - Хронична миелогенна левкемия - Polycythaemia vera - Идиопатична миелофиброза - Есенциална тромбоцитопения - Други
2. Системни заболявания	- Саркоидоза - Белодробна клетъчна хистиоцитоза на Langerhans - Неврофиброматоза тип 1
3. Метаболитни нарушения	Болест на натрупването на гликоген Болест на Gaucher
4. Хронична бъбречна недостатъчност с/без хемодиализа	
5. Белодробна туморна тромботична микроангиопатия	
6. Фиброзиращ медиастинит	

БХ група 5 включва: хематологични нарушения като СКБ и хронични миелопролиферативни неоплазми; системни заболявания като саркоидоза; метаболитни заболявания като болест на гликогенното натрупване; и други като хронична бъбречна недостатъчност, белодробна туморна тромботична микроангиопатия и фиброзиращ медиастинит. Обща характеристика на тези заболявания е, че механизмите на БХ не са достатъчно изучени, а допринасящите фактори могат да включват самостоятелно или в комбинация хипоксична белодробна вазоконстрикция, белодробно съдово ремоделиране, тромбоза, фиброзна деструкция и/или външна компресия на белодробните съдове, белодробен васкулит, високодебитна СН и левостранна СН. Тези пациенти се нуждаят от внимателна оценка и лечението трябва да бъде насочено към подлежащото заболяване.

11.1. Хематологични нарушения

При хемоглобинопатии и хронични хемолитични анемии, включително СКБ, БХ се очертава като основна причина за заболяемост и смъртност. Честотата на БХ, потвърдена с ДСК, е 6–10% в проучвания на възрастни пациенти със стабилна СКБ.^{93,94,813} Пациентите със СКБ с прекапиларна БХ са по-често хомозиготи за хемоглобин S, докато някои имат S-β0 таласемия (S- β0 thal) или хемоглобинова СКБ.⁸¹⁴ Тромботичните лезии са основен компонент на БХ, свързана със СКБ, по-често при хемоглобинова СКБ.⁸¹⁴ Пациентите с БХ и СКБ трябва да бъдат проследявани от мултидисциплинарни екипи за СКБ и БХ, тъй като лечението на анемията е ключова част от цялостното лечение.⁸¹⁴ Липсват данни в подкрепа на употребата на лекарства за БАХ при пациенти с БХ, свързана със СКБ. В проучване при пациенти със СКБ с TRV ≥2,7 m/s и 6MWD 150–500 m силденафил не е показал никакъв терапевтичен ефект върху 6MWD, TRV или NT-proBNP, но изглежда повишава честотата на хоспитализациите поради болка.⁸¹⁵ Предварителни данни подкрепят краткосрочните и дългосрочните ползи от хроничните обменни кръвопреливания при пациенти с прекапиларна БХ, усложняваща СКБ.⁸¹⁶ Прекапиларната БХ, усложняваща СКБ, има значимо въздействие върху преживяемостта с обща смъртност 2,0–5,3% в различни популации със сходен срок на проследяване (26 месеца и съответно 18 месеца).^{94,817} При β-таласемия инвазивната хемодинамична оценка потвърждава прекапиларна БХ при 2,1% от случаите, докато при 0,3% е открит посткапиларен профил.⁸¹⁸ Потенциалните терапевтични стратегии очакват по-добро разбиране на патофизиологичните механизми. При сфероцитоза спленектомията е рисков фактор за СТЕРН.⁸¹⁹

Множество причини за БХ са описани при пациенти с хронични миелопролиферативни заболявания.⁸²⁰ При хронична миелогенна левкемия уголемяването на слезката и анемията могат да доведат до хиперкинетичен синдром. Хепатоспленомегалията също може да причини РоРН. Описани са случаи на потенциално обратима ДРАН с дазатиниб, босутиниб и понатиниб. При полицитемия вера и есенциална тромбоцитемия има повишен риск от венозна тромбоемболична болест и СТЕРН; освен това, тромбоза в чернодробните вени може да доведе до синдром на Budd-Chiari и последваща РоРН. Белодробната екстремедуларна хематопоеза, усложняваща идиопатична или вторична миелофиброза, също може да допринесе за диспнея и БХ.

Група 5 БХ се описва и при други хематологични заболявания, като вариабилен имунен дефицит; заболяване,

свързано с имуноглобулин G4 (IgG4); болест на Castleman; и полиневропатия, органомегалия, ендокринопатия, моноклонален имуноглобулин, синдром на кожните промени (POEMS).⁸²¹⁻⁸²³

11.2. Системни нарушения

Докладваното разпространение на БХ при пациенти със саркоидоза е 6–20%.⁸²⁴ Причините са многофакторни, включително фиброзираща белодробна болест, грануломи в белодробните артерии и/или белодробните вени, фиброзиращ медиастинит и/или външна компресия от лимфни възли, белодробен васкулит, СТЕРН и РорН.^{58,825} Свързва се със значителна заболеваемост и повишена смъртност в сравнение със саркоидоза без БХ.^{58,825} В един регистър факторите, независимо свързани с прогнозата, включват физиологични (отношение форсиран експираторен обем за 1s/FVC и DLCO) и функционални (6MWD) параметри.⁵⁸ В голямо проучване на тежка, свързана със саркоидоза БХ, лекарствата за БАХ са подобрили непосредствено белодробна хемодинамика без да подобрят 6MWD.⁵⁹ Малки РКП сочат ефикасност на лекарствата за БАХ при тези пациенти, което изисква потвърждение в по-големи проучвания.⁸²⁶ Кортикостероидите или имunosупресивната терапия могат да подобрят хемодинамиката при избрани пациенти с активна грануломатозна болест. Трябва да се отбележи, че когато се подозира белодробна съдова компресия (фиброзиращ медиастинит и/или външна компресия от лимфни възли), резултатите от белодробна ангиография и PET скенерът осигуряват допълнителна информация, оправдаваща ендоваскуларна и/или противовъзпалителна терапия. Дългосрочната преживяемост при свързаната със саркоидоза БХ остава лоша, което прави LTx разумна опция за избрани тежки случаи.

При белодробна лангерхансова хистиоцитоза намаленият физически капацитет изглежда не се дължи на вентилационно ограничение, но може да е свързан с белодробно-съдова дисфункция. При 29 пациенти с БХ, свързана с белодробна лангерхансова хистиоцитоза, лекарствата за БАХ са подобрили хемодинамиката без да влошават оксемията.⁸²⁷

Белодробната хипертония, свързана с неврофиброматоза тип 1, е рядко, но тежко усложнение, характеризиращо се с преобладаване на женския пол (съотношение жени/мъже 3,9:1).⁸²⁸ При тези пациенти е налице специфично засягане на белодробните съдове и въпреки потенциалната краткосрочна полза от лекарствата за БАХ, прогнозата остава лоша и LTx трябва да се има предвид при избрани пациенти с тежко заболяване. При наличие на диспнея е необходим скрининг за ИББ с нативна КТ и за БХ с ехокардиография.⁸²⁸

11.3. Метаболитни нарушения

Болестите на натрупването на гликоген се причиняват от генетични промени в метаболизма на гликогена и случаи на БХ са докладвани при болест на натрупването на гликоген тип 1 и 2.⁸²⁹ Появата на БХ се описва предимно при болест на натрупването на гликоген тип 1, където може отчасти да се дължи на вазоконстриктивни амини като серотонин. В някои от случаите са използвани лекарства за БАХ.⁸³⁰

Нелекувани пациенти с болест на Gaucher могат да развият БХ, която се причинява от комбинация от фактори, включващи аспления, запушване на съдовото русло от абнормни макрофаги и белодробно съдово ремоделиране. Лечението с ензимна заместителна терапия може да подобри БХ.

11.4. Хронична бъбречна недостатъчност

Въпреки че е често срещана при хронична бъбречна недостатъчност, патогенезата на БХ остава слабо проучена и БХ се наблюдава при пациенти преди и след приложение на различни диализни методи.⁸³¹ Скорошно проучване с ДСК при 3504 пациенти с хронично бъбречно заболяване установи, че СрсРН е най-честият фенотип и фенотипът с най-висока смъртност.⁸³² Посткапилярна БХ е описана при 65% от пациентите на хемодиализа и 71% от пациентите без бъбречна заместителна терапия.⁸³³

11.5. Белодробна туморна тромботична микроангиопатия

Белодробната туморна тромботична микроангиопатия представлява микроемболи от туморни клетки с оклузивно фиброинтимално ремоделиране в малките белодробни артерии, белодробните вени и лимфните пътища. Това е рядка причина за БХ, която възниква в резултат на множество механизми, но вероятно остава недостатъчно диагностицирана, както се вижда в аутопсионните резултати.⁸³⁴ Заболяването е свързано с карциноми, по-специално карцином на стомаха. Прогресивната съдова оклузия в крайна сметка води до БХ, която често е тежка, с внезапно начало и бърза прогресия и е придружена от прогресивна хипоксемия. КТ на гръдния кош може да покаже засенчвания тип матово стъкло и задебелени септи (наподобявайки PVOD).

11.6. Фиброзиращ медиастинит

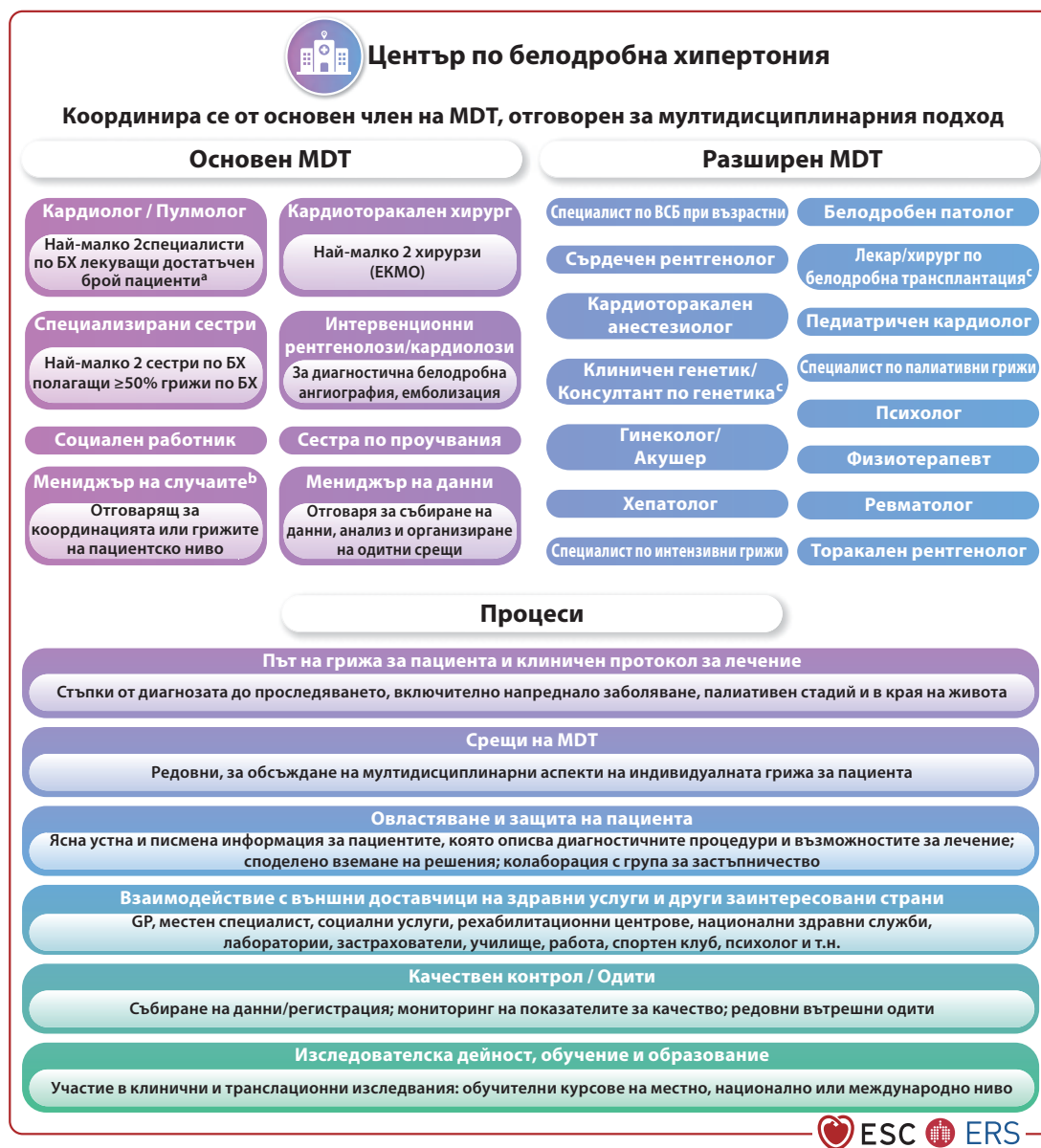
Фиброзиращият медиастинит се причинява от пролиферация на фиброзна тъкан в медиастинума, обвиваща медиастинални органи и компресираща медиастинални бронхиални и съдови структури.⁸³⁵ Пре- или посткапилярната БХ може да усложни хода на фиброзиращия медиастинит, поради външна компресия на белодробните артерии и/или белодробните вени. Фиброзиращият медиастинит може да бъде идиопатичен или причинен от облъчване, инфекция (туберкулоза, хистоплазмоза) и системни заболявания, като саркоидоза и IgG4-свързано заболяване – фибровъзпалително заболяване, като се характеризира се с повишени серумни нива на IgG4 с инфилтрация на IgG4 + плазмени клетки и тежка фиброза в засегнатите тъкани.⁸²¹ Лечението трябва да бъде насочено към основното заболяване. Не е описано ясно клинично подобрене с лекарства за БАХ. Предложени са хирургични и ендоваскуларни процедури за дезобструкция или байпас на компресираните артериални и/или венозни съдове.

При липса на положителни РКП, касаещи употребата на лекарства за БАХ за лечение на БХ от група 5, терапия на избор остава лечението на подлежащото заболяване.⁸³⁶ Важно е да се подчертае, че при някои от заболяванията, изброени в Таблица 24, може да има белодробна венозна компонента, която да се влоши с лекарства за БАХ. Ето защо off-label употребата на лекарства, одобрени за БАХ, ако изобщо се обмисля, това трябва да става с голяма предпазливост. Плацебо-контролирани, рандомизирани проучвания понастоящем набират добре фенотипизирани подгрупи БХ с неясни и/или многофакторни механизми, като например свързана със саркоидоза БХ.

12. Дефиниция за център по белодробна хипертония

Макар че БХ не е необичайно състояние, тежките форми на БХ, особено БАХ и СТЕРН, изискват високоспециализирано лечение. Тъй като медицинските центрове с мултидисциплинарни екипи и голям брой пациенти обикновено предлагат най-добри грижи, което се изразява в по-добри клинични резултати, създаването на центрове по БХ е препоръчително от клинична и икономическа гледна точка и се подкрепя от пациентски организации и научни общества. Целта на центъра по БХ е: към него да бъдат насочвани нови пациенти;

оценка и уточняване на причината за БХ; внимателно фенотипизиране и рутинно лечение на пациенти с медикаментозни, интервенционални и хирургични методи; работа в тясно сътрудничество с други доставчици на здравни услуги за постигане на най-добри резултати за пациентите; извършване на одити (докладване на различен вид пациенти с показатели за качество); и участие в клинични и транслационни изследвания и обучение. Изискванията, включващи дефиниция, мултидисциплинарна структура, брой случаи, процедури и нива на персонала, както и умения и ресурси, необходими в референтния център по БХ – са описани по-долу и във *Фигура 16*. Критериите за педиатрични и СТЕРН центрове са описани другаде (*Секции 7.8.3 и съответно 10.3*).



Фигура 16: Схема на центъра за белодробна хипертония.

ВСБ, вродена сърдечна болест; ЕКМО, екстракорпорална мембранна оксигенация; GP, общопрактикуващ лекар; MDT, мултидисциплинарен екип; БХ, белодробна хипертония.

^a Броят е адаптиран към специфичните характеристики на страната.

^b Ръководителят на случай може да бъде медицинска сестра специалист, социален работник, физиотерапевт или административен асистент функциониращи в организационния център.

^c Може да се намира в партньорски центрове. Адаптирано по Biganzoli *et al.*⁸⁴⁶

12.1. Оборудване и умения, необходими за център по белодробна хипертония

Центровете за белодробна хипертония трябва да се грижат за достатъчен брой пациенти на терапия за БХ, както и за новонасочени пациенти, за да гарантират този статус. Съгласно Препоръките на ЕКД/ЕРД от 2015 г. за диагностика и лечение на БХ и изискванията за компетентност на Европейската референтна мрежа за редки респираторни заболявания (ERN-LUNG) идеалният брой пациенти, прегледани в център за възрастни всяка година, трябва да е не по-малко от 200, от които поне половината да са с окончателна диагноза БАХ. Центърът по БХ трябва да проследява най-малко 50 пациенти с БАХ или СТЕРН и да приема най-малко двама новонасочени пациенти на месец с документирана БАХ или СТЕРН.^{25,26,837-839} Тези числа могат да бъдат адаптирани според специфичните характеристики на страната (малко население, голяма географска област), при условие че има утвърдено добро сътрудничество с центрове с голям обем. Понастоящем това се улеснява от наличието на надеждни виртуални платформи (напр. Клинична система за лечение на пациенти ERN).⁸⁴⁰

Правилното обучение на членовете на персонала включва основни компетенции като тези, описани в Мрежа за непрекъснато професионално обучение по белодробни съдови заболявания на ERS,⁸⁴¹ и се основава на утвърдени професионални дейности, описани в утвърдената учебна програма на ЕКД.⁸⁴²

Клиничните, лабораторните и образните елементи включват: отделение, където доставчиците на здравни услуги имат експертиза в БХ; специализирана амбулаторна служба; междинно/интензивно отделение; 24/7 спешна помощ; отделение по интервенционална радиология; диагностични изследвания, включително ехокардиография, КТ скениране, нуклеарна медицина, MRI, тестове с натоварване и PFT; лаборатория за сърдечна катетеризация; достъп до генетично консултиране и тестване; и бърз и лесен достъп до кардиоторакална и съдова хирургия. Ключовите диагностични процедури трябва да се извършват в достатъчен брой, за да се гарантира експертиза (напр. изисквания за ERN-LUNG).⁸³⁷ По аналогия с „отделенията за напреднала сърдечна недостатъчност“, ⁸⁴³ центровете за БХ трябва да предлагат пълната гама терапии за БАХ, налични в тяхната страна (включително i.v./s.c. производни на простациклин), и имат протоколи за ранно насочване към центрове за СТЕРН, LTx и рехабилитация. Тъй като оценката и ранния достъп до нови лекарства и техники имат решаващо значение, центровете за БХ трябва да участват в съвместни клинични изследвания.

Необходими са редовни срещи на мултидисциплинарният тим, включително при необходимост основни членове и външни консултанти (разширен мултидисциплинарен екип) (Фигура 16), за установяване и адаптиране на индивидуални пътища за грижи за пациента. Лечението на отделния случай (координиране на индивидуалните пътища на пациента) трябва да включва административни и социални грижи и подкрепа. Достъпът от разстояние до центъра за БХ чрез телефонна връзка, писма или по друг начин са жизненоважна част от грижите. Трябва да се прилагат стратегии за подобряване на здравната грамотност и споделянето вземане на решения с помощта на

специални средства за вземане на решение от пациента. Преминването от педиатричен център по БХ към център за БХ при възрастни изисква подходящо планиране с цел предотвратяване на пропуски в грижите. Включването на национални и/или международни пациентски асоциации помага за планирането на ориентирани към пациента грижи и за разпространението на медицински знания сред пациентите и лицата, които се грижат за тях.

Центровете за белодробна хипертония трябва да записват данните на пациентите, като използват местни, национални или международни пациентски регистри, за да могат да докладват показатели на процеса (съответствие с насоките за диагностика и лечение, включително LTx) и показатели за изхода, като ФК по СЗО, физически капацитет, хемодинамика, качество на живот, усложнения и преживяемост. Те трябва да се подлагат на редовни одити за оценка на качеството на предоставените грижи.

Препоръки

Таблица 25: Препоръки за центрове по белодробна хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се центровете по БХ да предоставят грижи от мултидисциплинарен екип (кардиолог, пулмолог, ревматолог, медицинска сестра, рентгенолог, психологическа и социална подкрепа и подходяща експертиза на разположение)	I	C
Препоръчва се центровете по БХ да имат директни връзки и алгоритъм за бързо насочване към други услуги (като генетично консултиране, РЕА/БПА, LTx и служба за вродени сърдечни заболявания при възрастни)	I	C
Препоръчва се центровете по БХ да поддържат пациентски регистър	I	C
Препоръчва се центровете по БХ да си сътрудничат с пациентските асоциации	I	C
Трябва да се обмисли акредитация на центровете за БХ (напр. https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en)	IIa	C
Трябва да се има предвид участие на центровете по БХ в съвместни клинични изследвания	IIa	C
Центровете по БХ трябва да проследяват достатъчен брой пациенти, за да поддържат експертиза (най-малко 50 пациенти с БАХ или СТЕРН и най-малко по двама новонасочени пациенти с документирана БАХ или СТЕРН на месец) и да вземат предвид установяване на сътрудничество с центрове с голям обем	IIa	C

БПА, балонна пулмонална ангиопластика; СТЕРН, хронична тромбоемболична белодробна хипертония; LTx, белодробна трансплантация; БАХ, белодробна артериална хипертония; РЕА, пулмонална ендартеректомия; БХ, белодробна хипертония.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

12.2. Европейска референтна мрежа

През 2017 г. Европейската комисия стартира Европейски референтни мрежи (ERNs) за редки заболявания, които включват ERN-LUNG с основна мрежа за БХ. Европейските референтни мрежи са ориентирани към пациентите мрежи от упълномощени центрове, предлагащи насоки и най-

добри трансгранични стандарти за грижи в Европейския съюз. Мрежата за БХ включва над 20 пълноправни члена, осигуряващи всяка година ~1500 нови пациенти с БАХ или СТЕРН.⁸⁴⁴ Тя включва и поддържащи центрове от Великобритания и свързани партньори (които не е задължително да отговарят на минималните критерии за компетентност на БХ мрежата ERN-LUNG). ERN-LUNG изисква и мониторира определени стандарти за тези центрове.

12.3. Пациентски асоциации и овластяване на пациентите

Центровете за белодробна хипертония трябва да информират пациентите за пациентските асоциации и да ги насърчават да се присъединят към такива групи. Пациентските асоциации са ценен ресурс за лечение на пациентите, тъй като осигуряват образователна и емоционална подкрепа и могат да имат положителен ефект върху справянето, увереността и перспективите.⁸⁴⁵ Препоръчва се центровете за БХ да си сътрудничат с пациентските асоциации по инициативи за овластяване на пациентите и подобряване на пациентския опит, занимавайки се с въпроси като здравна грамотност, цифрови умения, здравословен начин на живот, психично здраве и самоконтрол. Здравните грижи могат да се предоставят по-ефективно и ефикасно, ако пациентите са пълноправни партньори в процеса.

13. Ключови послания

- (1) Хемодинамичната дефиниция на БХ беше актуализирана като $mPAP > 20$ mmHg. Дефиницията за БАХ включва $BCC > 2$ WU и $PAWP \leq 15$ mmHg. Тези прагови стойности отразяват по-добре границите на нормата, но на този етап не определят нови терапевтични препоръки, тъй като ефикасността на терапията за БАХ при пациенти с PVD и $mPAP$ 21–24 mmHg и/или BCC 2–3 WU все още не е неизвестна.
- (2) Основният диагностичен алгоритъм за БХ е опростен чрез подход в три стъпки -подозрение на лекаря на първа линия, откриване чрез ехокардиография и потвърждение с ДСК в центрове по БХ. Идентифицирани са предупредителни признаци, свързани с по-лоши резултати, които оправдават незабавно насочване и лечение в центрове по БХ.
- (3) Предложени са стратегии за скрининг за БАХ при пациенти със SSc и при тези с риск за НРАН въз основа на резултатите от публикуваните кохортни проучвания. Прилагането им може да съкрати времето от появата на симптомите до диагностицирането на БАХ.
- (4) Подобро разпознаване на КТ и ехокардиографски признаци на СТЕРН по време на остър БЕ, заедно със системно проследяване на пациенти с остър БЕ, както е посочено в Препоръки на ЕКД/ЕРС от 2019 г. за диагностика и лечение на остър белодробен емболизъм, трябва да помогне за коригиране на недостатъчното диагностициране на СТЕРН.
- (5) Трислойният модел за оценка на риска при БАХ е усъвършенствен след валидирането му в множество регистри. MRI и ехокардиографските критерии са добавени

към таблицата на ЕКД/ЕРД, прецизирайки неинвазивната оценка при диагностицирането.

- (6) По време на проследяването се предлага четиристепенен модел за рисковата стратификация, разделящ голямата група с умерен риск на умерен-нисък и умерено-висок риск.
- (7) Алгоритъмът за лечение на БАХ е опростен, с ясен фокус върху оценката на риска, кардиопулмоналните коморбидности и целите на терапията. Настоящите стандарти са първоначална комбинирана терапия и ескалацията на лечението при проследяване, когато се налага.
- (8) Работната група се опита да запълни празнината между педиатричните грижи и грижите за възрастни с БАХ, с терапевтични и последващи стратегии на базата на рисковата стратификация и отговора към лечението, екстраполирани от тези при възрастни, но адаптирани към възрастта.
- (9) Препоръките при свързаните с пола въпроси при пациенти с БАХ, включително бременност, бяха актуализирани, като информацията и споделеното вземане на решения са от ключово значение.
- (10) Препоръките за рехабилитация и програми за физическа активност при БХ бяха актуализирани след публикуването на допълнителни подкрепящи доказателства.
- (11) За първи път има препоръка за медикаментозна терапия на БХ в група 3 БХ, базирана на едно положително РКП при пациенти с ИББ.
- (12) Беше въведена концепцията за СТЕРД със или без БХ, което дава възможност за по-нататъшни изследвания върху естествената история и лечението при липса на БХ.
- (13) Алгоритъмът за лечение на СТЕРН беше модифициран да включва мултимодална терапия с хирургия, лекарства за БХ и БПА.

14. Недостатъчни доказателствата

14.1. Белодробна артериална хипертония (група 1)

- Ефикасността и безопасността на лекарствата за БАХ при пациенти от група 1 с $mPAP$ 21–24 mmHg, BCC 2–3 WU и БХ при физическо натоварване трябва да се проучи.
- Ролята на лекарствата за БАХ в различни подгрупи на БАХ, включително свързаната с шистозомиаза БАХ, трябва да се проучи.
- Оценката на риска при БАХ трябва да бъде допълнително валидирана проспективно чрез целево ориентирани проучвания и оптимизирана за пациенти с БАХ и коморбидности.
- Новите фенотипове на БАХ, наблюдавани при пациенти със значими кардиопулмонални съпътстващи заболявания, са чести и трябва да бъдат фокус на допълнителни проучвания.
- Значението на фенотиповете на пациентите с БАХ и влиянието на съпътстващите заболявания върху це-

лите и резултатите от лечението трябва да бъдат оценени допълнително.

- Въздействието на терапиите за БАХ и стратегиите за лечение върху преживяемостта се нуждаят от допълнителна оценка.
- Появяват се лекарства за белодробна артериална хипертония, насочени към нови пътища, и въздействието на добавянето на тези лекарства върху резултатите трябва да бъде оценено в РКП.
- Ролята на техниките за изобразяване на ДК (ехокардиография, cMRI) при диагностицирането и стратифицирането на риска при БАХ трябва да бъде проучена допълнително. Предложените гранични стойности за стратификация на риска трябва да бъдат коректно валидирани в многоцентрови проучвания.
- Ролята на CPET в ранната диагностика на БАХ при популации с риск за развитие на БАХ и за оценката на прогнозата при БАХ на базата на клинични и хемодинамични данни се нуждае от допълнителни проучвания.
- Ролята на стрес-ехокардиография и ДСК с натоварване при пациенти с риск за развитие на БАХ с патологичен CPET, но нормална ехокардиограма в покой, също се нуждае от допълнителна оценка.
- Използването на механична циркулаторна подкрепа, особено при обратима БХ или при пациенти с напреднала дясна СН със стратегия за изход (като LTx), трябва да бъде проучено допълнително.
- Разликите в естествената еволюция и отговора към лечението между възрастни и деца трябва да бъдат проучени допълнително.
- Необходими са допълнителни проучвания за ефектите на PADN при БАХ и други групи БХ.
- Въздействието на обема, организацията и експертизата на центъра върху резултатите от лечението се нуждае от допълнително проучване.

14.2. Белодробна хипертония свързана с левосърдечно заболяване (група 2)

- Лечението на пациенти с група 2 БХ се нуждае от допълнително проучване с РКП.
- Необходими са допълнителни изследвания за улесняване на неинвазивната диагностика на свързаната с HFrEF БХ и разграничаването ѝ от БАХ.
- Ролята на провокацията с обемно обременяване и тестовите с натоварване за демаскиране на лява СН се нуждае от допълнително валидиране.
- Необходими са допълнителни проучвания, фокусирани върху PDE5i при пациенти с HFrEF и СрcPH фенотип, които се провеждат в момента.
- Ефектите, които новите медикаменти за СН (ARNI, SGLT-2is) имат върху БХ чрез обратно ремоделиране на ЛК, се нуждаят от допълнително изследване.

14.3. Белодробна хипертония свързана с белодробни заболявания и/или хипоксия (група 3)

- Лечението при пациенти с БХ група 3 трябва да бъде проучено допълнително в РКП.

- Прецизирането на фенотиповете ще бъде от решаващо значение, тъй като ще послужи за основа за провеждането на проучвания.
- Клиничното значение и терапевтичните последиствия от тежката БХ при белодробно заболяване трябва да бъдат изследвани.
- Необходими са дългосрочни данни за ефектите на инхалаторния трепростинил (и други лекарства за БАХ) при пациенти с БХ, свързана с белодробно заболяване.
- Въздействието на хипобарната и хипоксичната среда на >150 милиона души, живеещи на надморска височина >2500 m, трябва да бъде изяснено и трябва да се извършат проучвания за оценка на потенциалните стратегии за лечение на БХ.

14.4. Хронична тромбоемболична белодробна хипертония (група 4)

- Разграничаването между остър и хроничен БЕ в образната диагностика (КТПА) трябва да се подобри.
- При пациенти със съмнение за СТЕРН трябва да се валидира диагностичната роля на ДКТ или картографиране с йодна субтракция в сравнение с V/Q белодробната скintiграфия.
- Трябва да се установи ефектът от лекарствената терапия върху резултатите при пациентите с СТЕРН.
- Целите на лечението при пациенти с СТЕРН трябва да бъдат изяснени, тъй като все още не е ясно дали нормализирането на mPAP и БСС води до подобрени резултати.
- Ролята на БПА спрямо РЕА трябва да се изясни допълнително: кое лечение при кой пациент? Еквивалентни ли са при лечение на сегментно/субсегментно заболяване?
- При неоперабилна СТЕРН или персистираща/рецидивираща БХ след РЕА трябва да се оцени потенциалната роля на комбинираната терапия с лекарства за БХ.
- Ролята на медикаментозното лечение като мост към интервенционално и оперативно лечение трябва да бъде официално изследвана.
- Необходими са рандомизирани контролирани проучвания за разграничаване на ефектите от РЕА и ранната последваща рехабилитация.
- Ефектът от РЕА, БПА и медикаментозната терапия при пациенти с СТЕPD без БХ не е установен.

14.5. Белодробна хипертония с неясни и/или многофакторни механизми (група 5)

- Необходими са допълнителни изследвания, за да се формира поведението при БХ група 5, като свързаната със СКБ БХ и свързана със саркоидоза БХ.

15. Послания „Какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за дясна сърдечна катетеризация и вазореактивно тестване		
Дясна сърдечна катетеризация		
Препоръчва се извършване на ДСК за потвърждаване на диагнозата БХ (особено БАХ или СТЕРН) и за подпомагане на терапевтичните решения	I	B
При пациенти със suspectна или известна БХ се препоръчва ДСК да се извършва в опитни центрове	I	C
Препоръчва се ДСК да включва пълна оценка на хемодинамиката и да се извършва при спазване на стандартизирани протоколи	I	C
Вазореактивен тест		
Вазореактивно тестване се препоръчва при пациенти с I/H/DPAH за откриване на тези, които могат да бъдат лекувани с високи дози КА	I	B
Препоръчва се вазореактивно тестване да се извършва в центрове по БХ	I	C
Положителен отговор при вазореактивно тестване се приема при намаляване на mPAP ≥ 10 mmHg до достигане на абсолютна стойност на mPAP ≤ 40 mmHg с повишен или непроменен CO ^c	I	C
За извършване на вазореактивно тестване се препоръчва инхалаторен азотен окис, инхалаторен илопрост или i.v. епопростенол	I	C
Вазореактивно тестване с цел идентификация на кандидати за терапия с КА не се препоръчва при пациенти с БАХ, различна от I/H/DPAH, и при БХ групи 2, 3, 4 и 5	III	C
Препоръки за диагностична стратегия		
Ехокардиография		
Ехокардиографията се препоръчва като неинвазивно диагностично изследване от първа линия при съмнение за БХ	I	B
Препоръчва се да се определи ехокардиографската вероятност за БХ въз основа на абнормна TRV и наличието на други ехокардиографски признаци, предполагащи БХ (вж. Таблица 10)	I	B
Препоръчва се поддържане на текущата граница за TRV (2,8 m/s) на ехокардиографска вероятност за БХ, съгласно актуализираната хемодинамична дефиниция	I	C
Изобразяване		
Препоръчва се скintiграфия вентилация/перфузия или перфузионно белодробно сканиране при пациенти с необяснима БХ за оценка на СТЕРН	I	C
КТ пулмонална ангиография се препоръчва при диагностично уточняване на пациенти със съмнение за СТЕРН	I	C
Препоръчват се рутинни биохимични, хематологични, имунологични изследвания, HIV тестове и функционални тестове на щитовидната жлеза при всички пациенти с БАХ, за да се идентифицират асоциирани състояния	I	C
Абдоминален ултразвук се препоръчва при скрининг за портална хипертония	I	C
Други диагностични тестове		
Белодробни функционални тестове с DLCO се препоръчват при първоначалната оценка на пациенти с БХ	I	C
Отворена или торакоскопска белодробна биопсия не се препоръчва при пациенти с БАХ	III	C
Препоръки за скрининг и подобро откриване на белодробна артериална хипертония и хронична тромбоемболична белодробна хипертония		
Системна склероза		
При пациенти със SSC се препоръчва ежегодна оценка на риска от БАХ	I	B
При възрастни пациенти със SSC с продължителност на заболяването >3 години, FVC $\geq 40\%$ и DLCO < 60% за идентифициране на безсимптомни пациенти с БАХ се препоръчва алгоритъмът DETECT	I	B
При пациенти със SSC, при които задухът остава необясним след неинвазивна оценка, се препоръчва ДСК за изключване на БАХ	I	C
СТЕРН/СТЕРД		
При пациенти с персистираща или новопоявила се диспнея или ограничение на физическата активност след БЕ се препоръчва допълнителна диагностична оценка за СТЕРН/СТЕРД	I	C
За симптомни пациенти с несъответстващи перфузионни белодробни дефекти след 3-месечна антикоагулация за остър БЕ се препоръчва насочване към център по РН/СТЕРН след като се вземат предвид ехокардиографските резултати, BNP/NT-proBNP и/или CPET	I	C
Други		
Препоръчва се консултиране относно риска от БАХ и годишен скрининг при лица с положителен тест за причиняващи БАХ мутации и при роднини от първа степен на пациенти с НРАH	I	B
При пациенти, показани за чернодробна трансплантация, ехокардиографията се препоръчва като скринингов тест за БХ	I	C
Препоръки за оценка на тежестта на заболяването и риска от смърт при пациенти с белодробна артериална хипертония		
Препоръчва се да се оцени тежестта на заболяването при пациенти с БАХ чрез панел от данни, получени чрез клинична оценка, тестове с натоварване, биохимични маркери, ехокардиография и хемодинамични измервания	I	B

Продължава

Продължение

Постигането и поддържането на нискорисков профил при оптимизирана медикаментозна терапия се препоръчва като цел на лечението при пациенти с БАХ	I	B
За стратификация на риска по време на диагностицирането се препоръчва използване на трислоен модел (нисък, умерен и висок риск), като се вземат предвид всички налични данни, включително хемодинамиката	I	B
За стратификация на риска по време на проследяване се препоръчва използването на четирислоен модел (нисък, умерен-нисък, умерен-висок и висок риск), базиран на ФК по СЗО, 6MWD и BNP/NT-proBNP, с допълнителни променливи, взети предвид при необходимост	I	B
Препоръки за общи мерки и специфични обстоятелства		
Общи мерки		
При пациенти с БАХ на медикаментозна терапия се препоръчват контролирани физически тренировки	I	A
При пациенти с БАХ се препоръчва психосоциална подкрепа	I	C
При пациенти с БАХ се препоръчва имунизация срещу SARS-CoV-2, грип и <i>Streptococcus pneumoniae</i>	I	C
При пациенти с БАХ с признаци на ДК недостатъчност и задръжка на течности се препоръчва лечение с диуретик	I	C
При пациенти с БАХ, чието артериално кислородно налягане е 8 kPa (60 mmHg), се препоръчва дългосрочна кислородна терапия ^d	I	C
При наличие на желязодефицитна анемия при пациенти с БАХ се препоръчва корекция на желязния статус	I	C
Употребата на ACEi, APB, APNI, SGLT-2i, бета-блокери или ивабрадин не се препоръчва при пациенти с БАХ, освен ако не е необходимо поради коморбидности (т.е. високо артериално налягане, коронарна артериална болест, левостранна СН или аритмии)	III	C
Специални обстоятелства		
Прилагането на кислород по време на полет се препоръчва при пациенти, които използват кислород или чието кислородно налягане в артериалната кръв е 8 kPa (60 mmHg) на морското равнище	I	C
Препоръки при жени с детероден потенциал		
Препоръчва се на жени с детероден потенциал и БАХ да се осигурят ясни съвети за контрацепция, като се вземат предвид индивидуалните нужди на жената, но също и фактът, че последиците от неуспешна контрацепция са значителни при БАХ	I	C
Препоръчва се жените с детероден потенциал и БАХ да бъдат консултирани по време на диагностицирането относно рисковете и несигурността, свързани със забременяването; това трябва да включва съвети срещу забременяване и насочване за психологическа подкрепа, когато е необходимо	I	C
Препоръчва се жените с БАХ, които смятат да забременеят или са забременели, да получат своевременно консултация в опитен център по БХ за улесняване на генетичното консултиране и съвместното вземане на решения и за осигуряване на психологическа подкрепа на пациентите и техните семейства, когато е необходимо	I	C
За жени с БАХ, при които бременността се прекъсва, се препоръчва това да се осъществява в центрове по БХ с осигуряване на психологическа подкрепа на пациентите и техните семейства	I	C
Тъй като е докладван тератогенен потенциал в предклинични модели при ендотелинови рецепторни антагонисти и риоцигуат, тези лекарства не се препоръчват по време на бременност	III	B
Препоръки за лечение на вазореактивни пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония		
Препоръчват се високи дози КА при пациенти с ИБАХ, НРАН или ДРАН, които отговарят на теста за остра вазореактивност	I	C
Препоръчва се внимателно проследяване с пълна преоценка след 3–4 месеца терапия (включително ДСК) при пациенти с ИБАХ, НРАН или ДРАН, лекувани с високи дози КА	I	C
Препоръчва се продължаване на високите дози КА при пациенти с ИБАХ, НРАН или ДРАН в I или II ФК по СЗО с подчертано хемодинамично подобрение (mPAP, 30 mmHg и PVR, 4 WU)	I	C
Препоръчва се започване на терапия за БАХ при пациенти, които остават в III или IV ФК по СЗО или такива без изразено хемодинамично подобрение след високи дози КА	I	C
КА не се препоръчват при пациенти без изследване на вазореактивността или при нонреспондери, освен когато са предписани за други показания (напр. феномен на Рейно)	III	C
Препоръки за първоначална перорална лекарствена комбинирана терапия за пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония без съпътстващи кардиопулмонални заболявания^e		
Препоръчва се първоначална комбинирана терапия с амбрисентан и тадалафил	I	B
Препоръчва се първоначална комбинирана терапия с мацитентан и тадалафил	I	B
Не се препоръчва начална комбинирана терапия с мацитентан, тадалафил и селексипаг	III	B
Препоръки за комбинирана последователна лекарствена терапия при пациенти с идиопатична, наследствена или свързана с лекарства белодробна артериална хипертония		
Общи препоръки за последователна комбинирана терапия		
Препоръчва се ескалацията на лечението да се базира на рискова оценка и на общи стратегии за лечение (вижте лечебния алгоритъм)	I	C
Доказателства от проучвания с комбинирана крайна точка заболяемост/смъртност като първична мярка за резултат		

Продължава

Продължение

Добавянето на мацитентан към PDE5is или перорални/инхалаторни аналози на простациклин се препоръчва за намаляване на риска от заболяемост/смъртност	I	B
Добавянето на селексилаг към ERA ^f и/или PDE5is се препоръчва за намаляване на риска от заболяемост/смъртност	I	B
Добавянето на перорален трепростинил към монотерапия с ERA или PDE5i/риоцигуат се препоръчва за намаляване на риска от заболяемост/смъртност	I	B
Не се препоръчва добавяне на бозентан към силденафил за намаляване на риска от заболяемост/смъртност	III	B
Доказателства от проучвания с промяна в 6MWD като първична мярка за резултат		
Добавянето на силденафил към епопростенол се препоръчва за подобряване на физическия капацитет	I	B
Доказателства от проучвания с безопасност на комбинираната терапия като основна мярка за резултат		
Не се препоръчва комбиниране на риоцигуат и PDE5i ⁹	III	B
Препоръки за интензивно лечение на белодробна артериална хипертония		
При лечение на пациенти с дясна СН в ИО се препоръчва да се включат лекари с опит, да се лекуват причинните фактори и да се използват поддържащи мерки, включително инотропи и вазопресори, баланс на течностите и подходящи лекарства за БАХ	I	C
Препоръки за белодробна трансплантация		
Препоръчва се потенциално подходящи кандидати да бъдат насочени за оценка за LTx, когато имат неадекватен отговор към пероралната комбинирана терапия, оценено чрез умерен-висок или висок риск или рисков скор REVEAL >7	I	C
Препоръчва се да бъдат включени в листата за LTx пациенти, които са с висок риск за смърт или с рисков скор REVEAL ≥10, въпреки оптимизирана медикаментозна терапия, включваща s.c. или i.v. простациклинови аналози	I	C
Препоръки за белодробна артериална хипертония, свързана с лекарства или токсини		
Препоръчва се да се постави диагноза БАХ, свързана с лекарства или токсини, при пациенти, които са имали съответна експозиция и при които са изключени други причини за БХ	I	C
При пациенти със съмнение за свързана с лекарства или токсини БАХ, се препоръчва, ако е възможно, незабавно спиране на причинителя	I	C
Препоръки за белодробна артериална хипертония, свързана със заболяване на съединителната тъкан		
При пациенти с БАХ, свързана със СТБ, се препоръчва лечение на основното заболяване съгласно настоящите препоръки	I	A
При пациенти с БАХ, свързана със СТБ, се препоръчва същият лечебен алгоритъм, както при пациенти с ИБАХ	I	C
Препоръки за белодробна артериална хипертония свързана с портална хипертония		
Ехокардиография се препоръчва при пациенти с чернодробно заболяване или портална хипертония с признаци или симптоми, подсказващи БХ, и като инструмент за скрининг при пациенти, оценявани за чернодробна трансплантация или за трансюгуларен портосистемен шънт	I	C
Препоръчва се пациентите с БАХ, свързана с портална хипертония, да бъдат насочвани към центрове с опит в лечението и на двете състояния	I	C
Лекарствата, одобрени за БАХ, не се препоръчват при пациенти с портална хипертония и неклаифицирана БХ (т.е. повишено mPAP, висок CO и нормално PVR)	III	C
Препоръки за затваряне на шънта при пациенти със съотношение белодробен към системен кръвоток >1,5:1 въз основа на изчисленото белодробно съдово съпротивление		
При пациенти с ASD, VSD или PDA и PVR <3 WU се препоръчва затваряне на шънта	I	C
При пациенти с ASD и PVR >5WU въпреки лечението за БАХ не се препоръчва затваряне на шънта	III	C
Препоръки за белодробна артериална хипертония свързани с вродени сърдечни заболявания при възрастни		
Оценка на риска		
Препоръчва се оценка на риска при пациенти с персистираща БАХ след затваряне на дефекта	I	C
Лечение		
Бозентан се препоръчва при симптомни пациенти със синдром на Eisenmenger за подобряване на физическия капацитет	I	B
При жени със синдром на Eisenmenger бременност не се препоръчва	III	C
При пациенти със синдром на Eisenmenger не се препоръчва рутинна флеботомия за понижаване на повишения хематокрит	III	C
Препоръки за белодробна артериална хипертония с признаци на венозно/капилярно засягане		
За диагностициране на БАХ с признаци на венозно и/или капилярно засягане (PVOD/PCH) се препоръчва комбинация от клинични данни, радиологични находки, АГА, PFT и генетично изследване	I	A
Идентификацията на биалелна EIF2AK4 мутация се препоръчва с цел потвърждаване на диагнозата наследствена PVOD/PCH	I	A
Препоръчва се подходящите пациенти с PVOD/PCH да се насочват за оценка към трансплантационен център веднага след поставяне на диагнозата	I	C
Не се препоръчва белодробна биопсия за потвърждаване на диагнозата PVOD/PCH	III	C

Продължава

Продължение

Препоръки за педиатрична белодробна хипертония		
Деца		
Препоръчва се да се извърши диагностично уточняване, включващо ДСК и тест за остра вазореактивност, и децата с БХ да се лекуват в центрове със специфичен опит в педиатричната БХ	I	C
При деца с БХ се препоръчва цялостно изследване за потвърждаване на диагнозата и специфичната етиология (подобно на това при възрастни, но адаптирано към възрастта)	I	C
За потвърждаване на диагнозата БХ се препоръчва ДСК, за предпочитане преди започване на терапия за БАХ	I	C
При деца с ИБАХ/НРАН се препоръчва тест за остра вазореактивност, за да се открият тези, които могат да имат полза от терапия с КА	I	C
Препоръчва се по подобен начин да се дефинира положителен отговор при тестване за остра вазореактивност при деца и възрастни като намаляване на mPAP ≥ 10 mmHg до достигане на абсолютна стойност на mPAP ≤ 40 mmHg, с повишен или непроменен CO	I	C
При деца с БАХ се препоръчва терапевтична стратегия, базирана на рисковата стратификация и отговора към лечението, екстраполирана от тази при възрастни, но адаптирани към възрастта	I	C
Препоръчва се мониториране на отговора към лечението при деца с БАХ чрез серийна оценка на съвкупност от данни, получени от клинична оценка, ехокардиографска оценка, биохимични маркери и тестове с натоварване	I	C
Кърмачета		
Препоръчва се скриниране на кърмачета с бронхопулмонална дисплазия за БХ	I	B
При кърмачета с (или с риск от) бронхопулмонална дисплазия и БХ се препоръчва лечение на белодробно заболяване – включително хипоксия, аспирация и структурно заболяване на дихателните пътища – и оптимизиране на дихателната подкрепа преди започване на терапия с БАХ	I	B
Препоръки при пулмонална хипертония, свързана с левостранна сърдечна болест		
При пациенти с LHD се препоръчва оптимизиране на лечението на основното заболяване, преди да се вземе предвид оценка на подозираната БХ	I	A
ДСК се препоръчва при съмнение за БХ при пациенти с LHD, ако подпомага вземането на терапевтични решения	I	C
ДСК се препоръчва при пациенти с високостепенна трикуспидална регургитация с или без LHD преди хирургична или интервенционна корекция на клапата.	I	C
При пациенти с LHD и съмнение за БХ с характеристики на тежка прекапиларна компонента и/или маркери за ДК дисфункция се препоръчва насочване към център по БХ за пълна диагностична оценка	I	C
При пациенти с LHD и СрспН с тежка прекапиларна компонента (напр. PVR >5 WU) се препоръчва индивидуализирано лечение	I	C
Когато пациенти с БХ и множество рискови фактори за LHD, които имат нормално PAWP в покой, но абнормен отговор към физическо натоварване или обременяване с течности, се лекуват с лекарства за БАХ, се препоръчва внимателно проследяване	I	C
Лекарства, одобрени за БАХ, не се препоръчват при PH-LHD ^h	III	A
Препоръки за белодробна хипертония, свързана с белодробно заболяване и/или хипоксия		
Ако при пациенти с белодробно заболяване се подозира БХ, се препоръчва да се направи ехокардиография ^c и резултатите да се интерпретират заедно с AГA, PFT, включително DLCO, и КТ	I	C
При пациенти с белодробно заболяване и съмнение за БХ се препоръчва оптимизиране на лечението на подлежащото белодробно заболяване и, когато има показания, на хипоксемията, дихателните нарушения по време на сън и/или алвеоларната хиповентиляция	I	C
При пациенти с белодробно заболяване и съмнение за тежка БХ или когато има несигурност по отношение на лечението на БХ, се препоръчва насочване към център по БХ ⁱ	I	C
При пациенти с белодробни заболявания и тежка БХ се препоръчва индивидуализиран подход в лечението	I	C
Подходящи пациенти с белодробно заболяване и БХ се препоръчва да се насочат за оценка за LTx	I	C
При пациенти с белодробно заболяване и съмнение за БХ се препоръчва ДСК, ако се очаква резултатите да подпомогнат терапевтичните решения	I	C
Употребата на амбрисентан не се препоръчва при пациенти с БХ, свързана с IPF	III	B
Употребата на риоцигуат не се препоръчва при пациенти с БХ, свързана с IIP	III	B
Употребата на медикаменти за БАХ не се препоръчва при пациенти с белодробно заболяване и нетежка БХ ^k	III	C
Препоръки за хронична тромбоемболична белодробна хипертония и хронична тромбоемболична белодробна болест без белодробна хипертония		
СТЕРН		
При всички пациенти с СТЕРН се препоръчват доживотно терапевтични дози антикоагуланти	I	C
При пациенти с СТЕРН се препоръчва изследване за антифосфолипиден синдром	I	C
При пациенти с СТЕРН и антифосфолипиден синдром се препоръчва антикоагулация с VKA	I	C

Продължава

Продължение

Препоръчва се всички пациенти с СТЕПН да бъдат разгледани от екип за СТЕПН за оценка за мултимодално лечение	I	C
РЕА се препоръчва като лечение на избор при пациенти с СТЕПН и фиброзни обструкции в белодробните артерии, достъпни за операция	I	B
БПА се препоръчва при пациенти, които са технически неоперабилни или имат остатъчна БХ след РЕА и дистални обструкции, подходящи за БПА	I	B
Риоцигуат се препоръчва при симптоматични пациенти с неоперабилна СТЕПН или персистираща/рекурентна БХ след РЕА	I	B
Препоръчва се дългосрочно проследяване след РЕА и БПА, както и при пациенти с СТЕПН на медикаментозна терапия	I	C
Препоръки за центрове по белодробна хипертония		
Препоръчва се центровете по БХ да предоставят грижи от мултидисциплинарен екип (кардиолог, пулмолог, ревматолог, медицинска сестра, рентгенолог, психологическа и социална подкрепа и подходяща експертиза на разположение)	I	C
Препоръчва се центровете по БХ да имат директни връзки и алгоритъм за бързо насочване към други услуги (като генетично консултиране, РЕА/БПА, LTx и служба за вродени сърдечни заболявания при възрастни)	I	C
Препоръчва се центровете по БХ да поддържат пациентски регистър	I	C
Препоръчва се центровете по БХ да си сътрудничат с пациентските организации	I	C

6MWD, извървяно разстояние в 6-минутния тест с ходене; AGA, артериален кръвно-газов анализ; ACEI, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; APB, ангиотензин рецепторен блокер; APNI, ангиотензин рецепторен нерилизинов инхибитор; ASD, междупредсърден септален дефект; BNP/NT-proBNP, мозъчен натриуретичен пептид/N-терминален мозъчен натриуретичен пропептид; БПА, балонна пулмонална ангиопластика; КА, калциев антагонист; СрСРН, комбинирана пост- и прекапиларна белодробна хипертония; СРЕТ, кардиопулмонален тест с натоварване; КТ, компютърна томография; СТБ, съединително-тъканна болест; СТЕПН, хронична тромбоемболична белодробна болест; СТЕПН, хронична тромбоемболична белодробна хипертония; DLCO, дифузионен капацитет на белите дробове за въглероден монооксид; ERA, ендотелин рецепторен антагонист; FVC, форсиран витален капацитет; CH, сърдечна недостатъчност; HFrEF, сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HIV, човешки имунодефицитен вирус; HPAH, наследствена белодробна артериална хипертония; ИО, звено за интензивно лечение; I/H/DPAH, идиопатична, наследствена, свързана с лекарства белодробна артериална хипертония; IIP, идиопатична интерстициална пневмония; ИББ, интерстициална белодробна болест; ИБАХ, идиопатична белодробна артериална хипертония; IPF, идиопатична белодробна фиброза; i.v., венозно; LHD, левостранна сърдечна болест; LTx, белодробна трансплантация; mPAP, средно пулмонално артериално налягане; БАХ, белодробна артериална хипертония; PAWP, вклинено налягане в белодробната артерия; PCH, белодробна капиларна хемангиоматоза; PDA, проходим дуктус артериозус; PDE5i, фосфодиестераза 5 инхибитор; БЕ, белодробен емболизъм; РЕА, пулмонална ендартеректомия; PFT, пулмонални функционални тестове; БХ, белодробна хипертония; БХ-LHD, белодробна хипертония свързана с левостранна сърдечна болест; PVOD, белодробна венооклузивна болест; БСС, белодробно съдово съпротивление; ДСК, дясна сърдечна катетеризация; ДК, деснокамерен; s.c., подкожно; SGLT-2i, натрий-глюкоза котранспортер-2 инхибитор; SSC, системна склероза; TRV, скорост на трикуспидалната регургитация; VKA, витамин К антагонист; VSD, междукамерен септален дефект; ФК по СЗО, функционален клас по Световната здравна организация; WU, единици по Wood.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Тестуване трябва да се извърши и при пациенти с изходно mPAP ≤40 mmHg, като се прилагат същите критерии за отговор.

^d Най-малко двукратно измерване.

^e Кардиопулмонални коморбидности се срещат предимно при пациенти в напреднала възраст и включват рискови фактори за HFrEF като затлъстяване, диабет, коронарна болест на сърцето, анамнеза за хипертония и/или нисък DLCO.

^f ERA, използвани в проучване GRIPHON, са бозентан и амбрисентан.

^g Проучването PATENT plus изследва комбинацията от силденафил и риоцигуат; но комбинирането на риоцигуат с който и да е PDE5i е противопоказано.

^h Идентифицирани са опасения за безопасност, когато ERAs са били използвани при пациенти със CH (HFrEF и HFrEF със или без БХ) и когато силденафил е бил използван при пациенти с персистираща БХ след корекция на клапна сърдечно заболяване.

ⁱ В идеалния случай оценката трябва да се прави, когато пациентът е клинично стабилен, тъй като екзацербациите могат значително да повишат налягането в белодробната артерия.

^j Тази препоръка не се отнася за пациенти в краен стадий на белодробно заболяване, които не се считат за кандидати за LTx.

^k Това не включва инхалаторен трепростинил, който би могъл да се има предвид при пациенти с БХ, свързана с ИББ, независимо от тежестта на БХ.

Послания „Какво да правим“ и „Какво да не правим“, разработени в рамката GRADE: „От доказателства до решения“

GRADE				
Препоръки	Качество на доказателствата	Сила на препоръките	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с ИБАХ/HPAH/DPAH, които са с нисък или умерен риск за смърт, се препоръчва първоначална комбинирана терапия с PDE5i и ERA	Ниско	Условна	I	B
Не се препоръчва употреба на PDE5i при пациенти с HFrEF и изолирана посткапиларна БХ	Ниско	Условна	III	C
Не се препоръчва употреба на PDE5i при пациенти с ИББ и нетежка БХ	Много ниско	Условна	III	C

DPAH, белодробна артериална хипертония, свързана с лекарства; ERA, ендотелин рецепторен антагонист; HPAH, наследствена белодробна артериална хипертония; HFrEF, сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; ИББ, интерстициална белодробна болест; PDE5i, фосфодиестераза 5 инхибитор; БХ, белодробна хипертония.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

16. Показатели за качество

Индикаторите за качество (QI) са инструменти, които могат да се използват за оценка на качеството на грижите, включително структурата, процесите и клиничните резултати.⁸⁴⁷ Те могат също така да служат като механизъм за подобряване на придържането към препоръките чрез свързани инициативи за подобряване на качеството и сравнителен анализ на доставчиците на грижи.^{848,849} Ролята на QIs за подобряване на грижите и резултатите за сърдечно-съдовите заболявания все повече се признава от здравните власти, професионалните организации, платците и обществеността.⁸⁴⁷

ЕКД разбира необходимостта от измерване и отчитане на качеството и резултатите от сърдечно-съдовите грижи и е разработило методи за създаване на европейски QIs за количествено определяне на грижите и резултатите за сърдечно-съдовите заболявания.⁸⁴⁷ Към днешна дата ЕКД е разработило комплекси от QI за редица сърдечно-съдови заболявания^{850–852} и ги е включило в съответните препоръки за клиничната практика на ЕКД.^{27,477,853,854} ЕКД цели освен това да интегрира своите QIs в клинични регистри като EurObservational Research Program и European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials (EuroHeart) project⁸⁵⁵, за да предостави данни от реалния свят за моделите и резултатите от грижите за сърдечно-съдови заболявания в цяла Европа.

Успоредно с написването на тези Препоръки за клинична практика беше започнат процес на разработване на QIs за пациенти с БХ чрез използване на методологията на ЕКД и чрез сътрудничество с експерти в областта и Асоциацията за сърдечна недостатъчност на ЕКД. Такива QIs могат да се използват за оценка на качеството на грижите за пациенти с БХ и дават възможност за улавяне на важни аспекти на предоставянето на грижи. Тези QIs, заедно със спецификациите и процеса на разработка, ще бъдат публикувани отделно.

17. Допълнителни данни

Допълнителни данни са достъпни в *European Heart Journal* онлайн включително включително ключови описателни въпроси (1-8) and PICO въпроси (I-IV).

18. Декларация за наличност на данни

Не са генерирани или анализирани нови данни в подкрепа на това изследване.

19. Информация за авторите

Автори/Членове на работната група: **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, Hôpital 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 Vachieri**, Department of Cardiology, Pulmonary Vascular Diseases and Heart Failure Clinic, HUB Hôpital Erasme, Brussels, Belgium; **Anton Vonk Noordegraaf**, Pulmonology, Amsterdam UMC, Amsterdam, Netherlands.

* Marc Humbert is supported by the Investissement d'Avenir programme managed by the French National Research Agency under the grant contract ANR-18-RHUS-0006 (DESTINATION 2024)

20. Приложение

ЕКД/ЕРД група за научни документи

Включва рецензенти на документи и национални кардиологични дружества в ЕКД.

Рецензенти на документи: 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 Moledina (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).

Национални кардиологични дружества участвали активно в процеса на рецензиране на Препоръки 2022 на ЕКД/ЕРД за диагностика и лечение на белодробната хипертония:

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 and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Šekib Sokolović; **Bulgaria:** Bulgarian

Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Maja Cikes; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Ioannis Michaloliakos; **Czechia:** Czech Society of Cardiology, Pavel Jansa; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Søren Mellemkjær; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmed Hassan; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Ly Anton; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Markku Pentikäinen; **France:** French Society of Cardiology, Nicolas Meneveau; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Mikheil Tsverava; **Germany:** German Cardiac Society, Mareike Lankeit; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Athanasios Manginas; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Istvan Hizoh; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Israel:** Israel Heart Society, Rafael Hirsch; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Nazzareno Galié; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Murat A. Mukarov; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Sooronbaev Talant; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ainars Rudzitis; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Ghassan Kiwan; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Lina Gumbienė; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Andrei Codreanu; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Josef Micallef; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Eleonora Vataman; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Nebojsa Bulatovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Said Chraïbi; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Marco C. Post; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Elizabeta Srbinska Kostovska; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Arne Kristian Andreassen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyna; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Rui Plácido; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Ioan Mircea Coman; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Oksana Vasil'tseva; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Arsen D. Ristić; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimkova; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Gregor Pogljajen; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, María Lázaro Salvador; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Stefan Söderberg; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Silvia Ulrich; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Mhd Yassin Bani Marjeh; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Fatma Ouarda; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Bulent Mutlu; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, J. Gerry Coghlan; and **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Timur Abdullaev.

Комитет по клинични практически препоръки (CPG) на

ЕКД: Colin Baigent (Chairperson) (United Kingdom), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Sotiris Antoniou (United Kingdom), Elena Arbelo (Spain), Riccardo Asteggiano (Italy), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia), Jean-Philippe Collet (France), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Chris P. Gale (United Kingdom), Sigrun Halvorsen (Norway), Bernard Iung (France), Tiny Jaarsma (Sweden), Aleksandra Konradi (Russian Federation), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Richard Mindham (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark),

Steffen E. Petersen (United Kingdom), Eva Prescott (Denmark), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Marta Sitges (Spain), and Rhian M. Touyz (Canada/ United Kingdom).

Независими проучвателни методологии: Rebecca L. Morgan (United States of America) and Kapeena Sivakumaran (Canada).

21. Източници

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, Moher B, 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. Miravittles 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, Opatowsky 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-Alex 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, Baumach 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, Giannoulatos 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, Aragom 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**:292–1301.
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, Martischni 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, Schiebeler 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, Hennings 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, Afialo 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, Houstens-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, Corraera 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, Nacin 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. Arkes JS, Opatowsky 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, Fauuono 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, Middelorp 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, Hoepfer 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, Hoepfer 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, Gombert-Maitland M, Hoepfer 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. Opatowsky 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, Ios 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, Correria 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**:405–475.
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, Pauculo 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, Pauculo 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, Roofthoof 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.* Riquigat 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, Ehlik 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, Guillemin 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, Mavromanolis 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, Houstens-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, Ammass 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, Tortolascio 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, Coglianò 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, Spreuwenberg 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, Coglianò 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 anorexia-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, Abuhalmeh 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 Transpl* 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, Abuhalmeh 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, Rådegran 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, Rådegran 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-Lamri 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, Kjellström 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, Kjellström 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, Kraiskangka 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 Transpl* 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 Transpl* 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 (COMPRA). *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, Mammoser 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 crossover 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, Tymoszyk 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, Schaliij 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, Vachieri JL. Living with pulmonary hypertension: unique insights from an international ethnographic study. *BMJ Open* 2014;**4**:e004735.
345. Harzheim D, Klose H, Pinado FP, Ehken 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 multi-professional 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, Beekhuizen 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, Gombert-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, Houston 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. Secombe 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, Voswinkel 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, Ketali 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-idopathic 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, Hoepfer 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, Dingemans 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, Gombert-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, Kermeeen 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, Hoepfer MM, Delcroix M, Karloczi 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.
420. Hoepfer 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, Dorfmueller 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. Hoepfer 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.
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. Hoepfer 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. Hoepfer 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, Styrvok K, Torres F, Chin KM. Mortality in patients with pulmonary arterial hypertension treated with continuous prostanooids. *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. Hoepfer 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.* AR-IES-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 mono-therapy: real-world insights. *Eur Respir J* 2015;**46**:414–421.
445. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlsstrup 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. Hoepfer 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, Celermajor 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, Hoepfer 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 pul-

- monary 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, Vachieri 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, Tzafiri 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, Vachieri 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. Sztymf 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. Hoepfer 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, Hoepfer 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. Luessebrink U, Fischer D, Gezein 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, Escibano 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, Kurzyrna M, Florkczyk M, Burakowska B, Grzegorzczak 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. Florkczyk M, Wieteska M, Kurzyrna 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, Gombert-Maitland M, Hoepfer 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 JL, 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, Chamaus 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, Chouat 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, Dorfmueller 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, Fuarbarini 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, Zdebek 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, Rouyre 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 Meneses 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, Friesse 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, Schuurings MJ, van Herten 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-Khalik 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, Beal 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, Rafiqi, 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, Hjortshøj CS, Gu H, Li W, Opatowsky 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, Nurdianti 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. Bertolotti 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, Opatowsky 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. Knäfl 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, Dorfmueller 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, Dorfmueller 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, Samaranyake 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. vanLoon RL, Roofthoof 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, Roofthoof 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 Perinat Epidemiol* 2018;**32**:258–267.
- 604a. Haarman MG, Do JM, Ploegstra MJ, Roofthoof 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, Roofthoof 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, Roofthoof 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, Roofthoof 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-naïve 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-naïve 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, Dingemans 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. Vayaltrikkovil 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, Mombiola 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. Chandrasekhar 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. Hoepfer 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, Wadhvani 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, Hutrya 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, Burkoff 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, Horstmannshof 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, Bekerredjian 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-Mammoser 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 U, 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, Hoepfer 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, Menecier 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, Hoepfer 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, Vilario J, Roque-Figueroa 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, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück 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. Vitolo P, Stanzola 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, Voswinkel R, *et al.* The Giesen pulmonary hypertension registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 2017;**36**:957–967.
753. Hoepfer 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, Voskrebenez 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. Buncklark 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, Buncklark 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, Voswinkel 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. Kriebbaum 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. Kriebbaum 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, Kriebbaum 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. Jais 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, Breithacker 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. Araszkievicz A, Darocha S, Pietrasik A, Pietura R, Jankiewicz S, Banaszkievicz 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, Breithacker 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, Hoepfer 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, Breithacker A, Haas M, Kriebbaum 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-Augier 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, Galanella 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, Iloos 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/HIV8-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.* WA-SOG 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, Dorfmueller 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, Gierd 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. Kwar 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, Dorfmueller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2019;**28**:180065.
835. Seferian A, Steriade A, Jais X, Planché 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, Galie 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-developmentPulmonary-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%2C4.6743529999999955&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 ACCV and the NSTE-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;**10**:224–233.
852. Aktaa S, Abidin A, Arbelo E, Burri H, Vernooij 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, Barthelémy 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.