



ELSEVIER

Ghidurile ESC



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

Ghid de diagnostic și tratament al hipertensiunii pulmonare arteriale

Grupul de lucru al Societății Europene de Cardiologie privind diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare arteriale

Membrii grupului de lucru : Nazzareno Galie (președinte) (Italia), Adam Torbicki (Polonia), Robyn Barst (SUA), Philippe Dartevelle (Franța), Sheila Haworth (Marea Britanie), Tim Higenbottam (Marea Britanie), Horst Olschewski (Germania), Andrew Peacock (Marea Britanie), Giuseppe Pietra (Elveția), Lewis J. Rubin (SUA), Gerald Simonneau (co-presedinte) (Franța)

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice : Silvia G. Priori (președinte) (Italia), Maria Angeles Alonso Garcia (Spania), Jean Jacques Blanc (Franța), Andrzej Budaj (Polonia), Martin Cowie (Marea Britanie), Veronica Dean (Franța), Jaap Deckers (Olanda), Enrique Fernandez Burgos (Spania), John Lekakis (Grecia), Bertil Lindahl (Suedia), Gianfranco Mazzotta (Italia), Keith McGregor (Franța), Joao Morais (Portugalia), Ali Oto (Turcia), Otto A. Smiseth (Norvegia)

Au revizuit documentul : Gianfranco Mazzotta (coordonator) (Italia), Joan Albert Barbera (Spania), Simon Gibbs (Marea Britanie), Marius Hoepfer (Germania), Marc Humbert (Franța), Robert Naeije (Belgia), Joanna Pepke-Zaba (Marea Britanie)

Sumar

Introducere

Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare

Hipertensiunea pulmonară arterială idiopatică

Factori de risc și condiții clinice asociate

Boala pulmonară veno-ocluzivă și

hemangiomasoza capilară pulmonară

Clasificarea șunturilor congenitale

sistemic-pulmonare

Fiziopatologia hipertensiunii pulmonare arteriale

Arteriopatia pulmonară

Venopatia ocluzivă pulmonară

Microvasculopatia pulmonară

Patogeneza hipertensiunii pulmonare arteriale

Strategia de diagnostic

Suspiciunea clinică de hipertensiune pulmonară

Detectarea hipertensiunii pulmonare

ECG

Radiografia toracică

Ecocardiografia Doppler transtoracică

Identificarea clasei clinice de hipertensiune pulmonară

Teste funcționale pulmonare și

gazometria arterială

Scintigrafia pulmonară

ventilație/perfuzie

Tomografia computerizată de înaltă

rezoluție

Tomografia computerizată spirală cu

contrast, angiografia pulmonară,

rezonanța magnetică nucleară

Evaluarea hipertensiunii arteriale pulmonare (tip, capacitate de efort, hemodinamică)

Teste sanguine și imunologice

Ecografia abdominală

Capacitatea de efort

Hemodinamica

Biopsia pulmonară

Evaluarea severității

Variabile clinice

Capacitatea de efort

Parametrii ecocardiografici

Hemodinamica

Testele sanguine

Tratament

Introducere la nivele de evidență și grade de recomandare

Măsuri generale
 Activitatea fizică
 Călătoria/altitudine
 Prevenirea infecțiilor
 Sarcina, controlul nașterilor și terapia hormonală post-menopauză
 Nivelele de hemoglobină
 Medicația concomitentă
 Asistența psihologică
 Chirurgia electivă
 Tratamentul farmacologic
 Tratamentul cu anticoagulante orale
 Diuretice
 Oxigen
 Digitala și dobutamina
 Blocantele canalelor de calciu
 Prostaciline sintetice și analogi de prostacilină
 Epoprostenol
 Treprostinil
 Beraprost sodic
 Iloprost inhalator
 Iloprost intravenos
 Antagoniști ai receptorilor de endotelină
 Bosentan
 Sitaxsentan
 Ambrisentan
 Inhibitori ai fosfodiesterazei 5
 Sildenafil
 Terapia combinată
 Proceduri interveționale
 Septostomia atrială cu balon
 Transplantul pulmonar
 Algoritm de tratament
 Condiții specifice
 Hipertensiunea pulmonară arterială în populația pediatrică
 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată cu sindromul Eisenmenger
 Hipertensiunea porto-pulmonară
 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată cu infecția HIV
 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată cu bolile de țesut conjunctiv
 Boala pulmonară veno-ocluzivă și hemangiomasoza capilară pulmonară
 Lista de prescurtări
 Referințe

Preambul

Ghidurile și documentele elaborate prin consensul experților au scopul de a prezenta toate datele relevante asupra unui anumit subiect, pentru a ajuta medicii să cântărească beneficiile și riscurile unui anumit diagnostic sau ale unei anumite proceduri terapeutice. Aceste documente ar trebui să fie utile pentru luarea deciziilor clinice de zi cu zi.

Un număr mare de ghiduri și documente elaborate prin consensul experților au apărut în ultimii ani, sub egida Societății Europene de Cardiologie (ESC) sau a altor organizații și societăți. Această abundență ar putea ridica un semn de întrebare asupra autorității și veridicității ghidurilor, care pot fi garantate doar dacă au fost elaborate prin decizii dincolo de orice discuții. De aceea ESC și alte organizații au instituit recomandări în formularea ghidurilor și documentelor elaborate de consensul experților.

În ciuda faptului că standardul pentru elaborarea unor documente de bună calitate a fost bine definit, trecerea în revistă a acestor documente publicate între 1985-1998 a evidențiat că în majoritatea cazurilor standardele metodologice nu sunt respectate. De aceea este foarte important ca ghidurile și recomandările să fie prezentate într-o formă ușor de interpretat. De asemenea, programele de implementare trebuie bine conduse. Au fost făcute o serie de încercări pentru a determina dacă ghidurile îmbunătățesc calitatea actului medical și utilizarea resurselor medicale.

Comitetul pentru Ghiduri Practice al ESC supervizează și coordonează redactarea unor noi ghiduri și documente elaborate prin consensul experților, produse de grupurile de lucru sau la întruniri de consens. Experților aleși în grupul de redactare li se cere să furnizeze declarații asupra oricăror relații ce pot fi privite ca un potențial sau real conflict de interese. Aceste declarații sunt înregistrate la Casa Inimii Europene, sediul ESC. Comitetul este responsabil și de susținerea acestor ghiduri sau declarații.

Grupul de lucru a clasificat utilitatea sau eficacitatea procedurilor recomandate și / sau a tratamentelor, iar nivelul de evidență este indicat mai jos:

Clase de recomandare

Clasa I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice sau tratament
Clasa II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/eficacitatea tratamentului
Clasa IIa	Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență
Clasa IIb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente
Clasa III*	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător

* Utilizarea Clasei III este descurajată de ESC

Nivele de evidență

Dovezi de nivel A	Date provenite din mai multe studii clinice randomizate sau metaanalize
Dovezi de nivel B	Date provenite dintr-un singur studiu randomizat sau mai multe studii mari, nerandomizate
Dovezi de nivel C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retropective, registre

Introducere

Hipertensiunea pulmonară arterială (HTP) se definește ca un grup de boli caracterizat prin creșterea progresivă a rezistenței vasculare pulmonare (RVP), determinând insuficiență cardiacă dreaptă și moarte prematură.¹ Speranța medie de viață de la momentul diagnosticului la pacienții cu HTP idiopatică (HTPI), cunoscută formal ca hipertensiune pulmonară primară, fără tratament specific, a fost de 2,8 ani la mijlocul anilor '80.² HTP include HTP idiopatică³ și HTP asociată unor diverse condiții, cum ar fi bolile de țesut conjunctiv, șunturile congenitale sistemico-pulmonare, hipertensiunea portală și infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)⁴. Toate aceste condiții se asociază cu modificări patologice obstructive ale microcirculației pulmonare^{5,6}, sugerând aceleași procese patologice.⁷

În ultima decadă, suntem martorii unor progrese remarcabile în înțelegerea mecanismelor de dezvoltare a bolii, în procesul diagnostic și în tratamentul HTP.

Identificarea de mutații în receptorul proteinei morfogenetice osoase (BMP2) la majoritatea cazurilor de HTP familială a constituit un mare pas în elucidarea secvenței patogene a HTP^{8,9}. Au fost descrise o varietate de anomalii celulare în vascularizația pulmonară, ceea ce poate juca un rol important în dezvoltarea și progresia HTP⁷. Aceste modificări includ disfuncția endotelială pulmonară¹⁰, caracterizată prin alterarea sintezei oxidului nitric, tromboxanului A2, prostaciclinei și endotelinei, disfuncția canalelor de potasiu, alterarea expresiei transportorului de serotonină în celulele musculare netede și creșterea matricei extracelulare în adventice.⁷

Diagnosticul este mult mai bine definit, conform unei noi clasificări clinice; s-a ajuns la un consens privind algoritmul de explorare paraclinică pentru excluderea cauzelor secundare și acuratețea diagnostică a HTP¹¹. În plus, s-a extins aplicarea unor markeri neinvazivi de

Tabel 1 Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare – Venetia 2003

1. Hipertensiune pulmonară arterială
 - 1.1. Idiopatică
 - 1.2. Familială
 - 1.3. Asociată cu:
 - 1.3.1. Boli de țesut conjunctiv
 - 1.3.2. Șunturi congenitale sistemico-pulmonare
 - 1.3.3. Hipertensiune portală
 - 1.3.4. Infecția HIV
 - 1.3.5. Medicamente și toxine
 - 1.3.6. Altele (afecțiuni tiroidiene, boli cu stocare de glicogen, boala Gaucher, telangiectazia hemoragică ereditară, hemoglobinopatii, sd. mieloproliferative, splenectomie)
 - 1.4. Asociată cu modificări semnificative capilare sau venoase
 - 1.4.1. Boală pulmonară veno-ocluzivă
 - 1.4.2. Hemangiomatoza capilară pulmonară
 - 1.5. Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului
2. Hipertensiunea pulmonară asociată cu bolile cordului stâng
 - 2.1. Boli ale atriului stâng sau ventriculului stâng
 - 2.2. Boli ale valvelor cordului stâng
3. Hipertensiunea pulmonară asociată cu bolile pulmonare și/sau hipoxia
 - 3.1. Boală pulmonară cronică obstructivă
 - 3.2. Boală interstițială pulmonară
 - 3.3. Tulburări respiratorii în timpul somnului
 - 3.4. Hipoventilație alveolară
 - 3.5. Expunerea cronică la altitudini crescute
 - 3.6. Anomalii de dezvoltare
4. Hipertensiunea pulmonară datorată trombozei și/sau emboliei cronice
 - 4.1. Obstrucția trombotică a arterelor pulmonare proximale
 - 4.2. Obstrucția tromboembolică a arterelor pulmonare distale
 - 4.3. Embolism pulmonar non-trombotic (tumori, paraziți, materiale străine)
5. Diverse
Sarcoidoza, histiocitoza X, limfangiomatoza, compresia venelor pulmonare (adenopatii, tumori, mediastinită fibrozantă)

Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare

Hipertensiunea pulmonară (HTP) se definește printr-o presiune medie în artera pulmonară (PAPm) > 25 mm Hg în repaus sau > 30 mm Hg la efort¹⁷. Clasificarea actuală a HTP este prezentată în Tabelul 1. Este rezultatul multor discuții și reprezintă un consens între noțiunile

estimare a severității, fie biomarkeri, fie teste fiziologice, și, implicit, monitorizarea mai bună a evoluției clinice.^{11,12}

În sfârșit, numeroase studii clinice au fost efectuate recent, ceea ce ne permite îndepărtarea de strategia de tratament bazată pe estimări clinice și adoptarea unei noi strategii, bazată pe evidențe, cu noi clase de medicamente, precum prostanoizii, antagoniștii receptorilor de endotelină¹⁴ și inhibitorii de fosfodiesterază 5¹⁵.

Acest ghid are intenția de a oferi indicații clare și concise pentru utilizarea clinică a noii clasificări, o scurtă descriere a noii clasificări patologice și câteva incursiuni patogene. Procesul diagnostic va fi discutat pentru a propune o secvență logică de investigații pentru identificarea etiologiei, evaluarea bolii și urmărirea periodică. Atenție specială va fi acordată algoritmului de tratament bazat pe evidențe, definit conform propunerilor ESC de clasificare a Nivelelor de evidență și Gradelor de Recomandare¹⁶ pentru toate terapiile disponibile.

fiziopatologice cunoscute și diferențele sau similaritățile clinice în cadrul HTP. În continuare sunt câteva date menite să ajute la înțelegerea acestei clasificări și aplicarea ei corectă în practica clinică.

HTP a fost definită inițial în 2 categorii: HTP primară și HTP secundară, în funcție de absența sau prezența unor factori de risc sau cauzatori^{3,17}. Diagnosticul de HTP primară se făcea prin excluderea tuturor cauzelor de HTP secundară.

În 1998, la a 2-a Întâlnire Mondială asupra HTP de la Evian – Franța, a fost propusă clasificarea HTP pe baze clinice¹⁸. Scopul ‘Clasificării Evian’ era acela de a individualiza câteva categorii cu similarități în mecanismele fiziopatologice, tabloul clinic și opțiunile terapeutice. O astfel de clasificare clinică este esențială pentru comunicarea datelor despre pacienți, standardizarea diagnosticului și tratamentului, în conducerea studiilor cu grupuri omogene de pacienți și, în final, pentru analizarea noilor anomalii fiziopatologice la populații bine caracterizate. Bineînțeles că această clasificare clinică nu exclude alte clasificări bazate pe date morfopatologice, sau clasificarea funcțională bazată pe severitatea simptomelor. În 2003, la al 3-lea Simpozion Mondial asupra HTP de la

Veneția – Italia s-a putut estima impactul privind utilitatea clasificării Evian și au fost propuse o serie de modificări.

S-a decis să se mențină arhitectura generală a clasificării Evian. Totuși, au fost propuse și o serie de modificări: termenul de HTP primară să fie abandonat și înlocuit cu cel de HTP idiopatică, reclassificarea bolii pulmonare venoocluzive și a hemangiomatozei capilare pulmonare, actualizarea factorilor de risc și a condițiilor asociate cu HTP, precum și propunerea unui ghid pentru clasificarea șunturilor congenitale sistemico-pulmonare. Scopul acestor modificări este de a face clasificarea de la Veneția mai ușor de înțeles, de urmărit și de răspândit.

Tabel 2 Factori de risc și condiții asociate clasificate conform nivelurilor de evidență

1.	Medicamente și toxice	
	1.1. Definit	
		➤ Aminorex
		➤ Fenfluramina
		➤ Dexfenfluramina
		➤ Ulei de rapiță toxic
	1.2. Foarte probabil	
		➤ Amfetamine
		➤ L-triptofan
	1.3. Posibil	
		➤ Meta-amfetamine
		➤ Cocaină
		➤ Agenți chimioterapeutici
	1.4. Puțin probabil	
		➤ Antidepresive
		➤ Contraceptive orale
		➤ Terapie estrogenică
		➤ Fumatul
2.	Condiții medicale și demografice	
	2.1. Definit	
		➤ Genul
	2.2. Posibil	
		➤ Sarcina
		➤ Hipertensiunea sistemică
	2.3. Puțin probabil	
		➤ Obezitatea
3.	Boli	
	3.1. Definit	
		➤ Infecția HIV
	3.2. Foarte probabil	
		➤ Hipertensiunea portală / hepatopatii
		➤ Boli de țesut conjunctiv
		➤ Șunturi cardiace congenitale sistemico-pulmonare
	3.3. Posibil	
		➤ Boli tiroidiene
		➤ Condiții hematologice
		- Asplenia secundară splenectomiei chirurgicale
		- β- talasemie
		- Siclemii
		- Boli cronice mieloproliferative
		➤ Boli rare genetice sau metabolice
		- Gliogenoza tip 1a (boala Von Gierke)
		- Boala Gaucher
		- Telangiectazia hemoragică ereditară (Osler-Weber-Rendu)

Hipertensiunea pulmonară arterială idiopatică

Termenul de hipertensiune pulmonară primară a fost păstrat în clasificarea Evian datorită utilizării sale frecvente și întrucât a fost emblematic în anii '50, ani cu intense cercetări științifice și clinice. Totuși, termenul de

‘primar’ facilitează introducerea termenului de ‘secundar’, care a fost abandonat în clasificarea Evian deoarece era utilizat pentru a descrie condiții clinice foarte heterogene. Pentru a evita orice confuzii, la Veneția s-a decis ca prima categorie, de hipertensiune pulmonară arterială, să includă 3 subgrupuri principale: hipertensiunea pulmonară arterială idiopatică (1.1.), familială (1.2.) sau asociată cu diverse condiții sau factori de risc (1.3).

Factori de risc și condiții asociate

Un factor de risc pentru HTP este orice factor sau condiție care ar putea juca un rol predispozant în dezvoltarea bolii. Factorii de risc pot include medicamente sau diverse substanțe chimice, un anumit fenotip (vârstă, sex). Termenul de 'condiții asociate' este utilizat când există o incidență crescută semnificativă a HTP în prezența unui anumit factor predispozant, fără însă ca acesta să întrunească 'postulatul lui Koch' pentru relațiile cauzale. Întrucât riscul absolut al tuturor factorilor de risc cunoscuți este destul de redus, se pare că un rol important îl joacă susceptibilitatea individuală sau predispoziția genetică. În timpul întâlnirii de la Evian din 1998, diferiți factori de risc și condiții asociate au fost clasificate în funcție de puterea de asociere cu HTP și rolul lor posibil cauzal. Termenul de 'definit' indică o asociere bazată pe câteva observații concordante, inclusiv un studiu mare caz-control sau date epidemiologice foarte clare. Termenul 'foarte probabil' indică câteva observații concordante (inclusiv studii sau serii de cazuri mari) care nu sunt atribuibile cauzei identificate. Termenul 'posibil' indică o asociere bazată pe serii de cazuri, registre sau opinia experților. Termenul 'puțin probabil' indică factorii de risc care sunt suspecti, dar la care studiile caz-control nu au demonstrat asocierea.

În concordanță cu nivelele de evidență, Tabelul 2 prezintă factorii de risc și condițiile asociate cunoscute¹⁹, precum și noii factori de risc 'posibili', identificați recent, prin câteva serii de cazuri sau prezentări de caz. Noii factori de risc posibili includ condiții hematologice precum asplenia secundară splenectomiei chirurgicale²⁰, siclemia²¹,

β -talasemia²², sd. mieloproliferative²³ (policitemia vera, trombocitopenia esențială și mielofibroza cu metaplasie mieloidă ce acompaniază leucemia cronică mieloidă sau sd. mielodisplazice). Posibili factori de risc sunt și bolile metabolice rare, precum boala cu stocare de glicogen tip 1a (Von Gierke)²⁴, boala Gaucher²⁵ și telangiectazia hemoragică ereditară (boala Osler-Weber-Rendu)²⁶.

Boala pulmonară veno-ocluzivă (PVOD) și hemangiomatoza capilară pulmonară (PCH)

În clasificarea Evian, PVOD fusese inclusă în categoria hipertensiune pulmonară venoasă, ce cuprinde în principal bolile cordului stâng, iar PCH fusese inclusă într-un grup larg de boli heterogene care afectează direct vascularizația pulmonară. Similaritățile între modificările fiziopatologice și tabloul clinic, precum și posibilitatea apariției de edem pulmonar la tratamentul i.v. cu epoprotenol sugerează că aceste două afecțiuni se suprapun în mare parte. Astfel, este mai logic să includem PVOD și PCH în același grup, mai adecvat situat în categoria HTP arteriale. De fapt, tabloul clinic al PVOD/PCH seamănă foarte mult cu cel al HTP idiopatice, iar factorii de risc și condițiile asociate sunt de asemenea superpozabile (infecția HIV, sclerodermia, utilizarea anorexigenelor). În noua clasificare (Tabel 1), clasa clinică 1 include un subgrup numit HTP asociată cu afectare semnificativă a capilarelor și venelor (1.4.).

Tabel 3 Clasificarea șunturilor congenitale sistemico-pulmonare

1. Tipul
 - Simple
 - Defect septal atrial (DSA)
 - Defect septal ventricular (DSV)
 - Persistența canalului arterial
 - Anomalii parțiale sau totale de întoarcere venoasă pulmonară
 - Combinat
 - Descrierea combinației și a defectului principal
 - Complexe
 - Trunchi arterial
 - Ventricul unic fără obstrucția fluxului pulmonar
 - Defecte septale atrio-ventriculare
2. Dimensiuni
 - Mici (DSA \leq 2 cm și DSV \leq 1 cm)
 - Mari (DSA $>$ 2 cm și DSV $>$ 1 cm)
3. Anomalii cardiace asociate
4. Stadiul de corecție
 - Necorectate
 - Corectate parțial (vârsta)
 - Corectate: spontan sau chirurgical (vârsta)

Clasificarea șunturilor sistemico-pulmonare

Clasificarea propusă a șunturilor sistemico-pulmonare ține cont de tipul și dimensiunile defectului, prezența anomaliilor extracardiace asociate și gradul de corectare (Tabel 3). Toți acești factori au importanță în dezvoltarea HTP, în fiziopatologia și prognosticul sd. Eisenmenger.

Sd. Eisenmenger poate fi determinat de anomalii cardiace congenitale simple sau complexe (aproximativ 30% din cazuri)²⁷. Dintre defectele simple, defectele septale

ventriculare par să fie cele mai frecvente, urmate de defectele septale atriale și persistența canalului arterial²⁷. S-a calculat că 10% din pacienții cu defecte septale ventriculare de orice mărime, cu vârsta peste 2 ani pot dezvolta sd. Eisenmenger, în comparație cu 4-6% din subiecții cu defecte septale atriale^{28,29}. Dintre pacienții cu defecte largi, aproape toate cazurile cu trunchi arterial, 50% din cazurile cu defecte septale ventriculare și 10% din defectele septale atriale vor dezvolta HTP și boală pulmonară vasculară³⁰. La pacienții cu defect septal atrial, cei cu defecte de tip sinus venos au o incidență a HTP mai

mare (16%), decât cei cu defecte tip ostium secundum (4%)³¹.

Dezvoltarea HTP cu boală vasculară pulmonară pare să fie legată de mărimea defectului. În cazul defectelor septale ventriculare mici-moderate, doar 3% dezvoltă HTP^{32,33}, în timp ce în cazurile cu defecte mari (> 1,5cm) 50% vor face HTP. Nu se cunoaște exact rolul fiziopatologic al defectului cardiac asupra dezvoltării HTP în cazul defectelor mici (defecte septale ventriculare <1 cm sau defecte septale atriale < 2 cm).

La unii pacienți se constată prezența HTP severe după corecția chirurgicală cu succes a unui defect cardiac. În multe cazuri nu este clar dacă existau înainte operației leziuni vasculare pulmonare ireversibile sau dacă boala vasculară pulmonară a progresat, în ciuda corecției

chirurgicale. De obicei, corecția precoce a defectului previne dezvoltarea HTP ulterioare.

Fiziopatologia HTP arteriale

HTP include variate forme cu diverse etiologii, dar cu tablou clinic similar, iar în multe cazuri cu răspuns similar la tratamentul medical. Modificările morfopatologice în diferitele forme de HTP sunt relativ similare, existând diferențe în distribuția și prevalența modificărilor patologice în diferite componente ale patului vascular (artere, capilare, vene). La al 3-lea Simpozion Mondial de HTP de la Veneția a fost propusă o clasificare patogenetică revizuită (Tabel 4)⁶.

Tabel 4 Clasificarea patogenetică a vasculopatiilor din hipertensiunea pulmonară

(1) Arteriopatie pulmonară^a (arterele pre- și intra-acinare)

Subseturi

- Arteriopatie pulmonară cu hipertrofie medială izolată
- Arteriopatie pulmonară cu hipertrofie medială și îngroșare intimală (celulară, fibrotică)
 - concentrică laminară
 - excentrică, concentrică non-laminară
- Arteriopatie pulmonară cu leziuni plexiforme și/sau dilatative sau arterită
- Arteriopatie pulmonară cu arterită izolată

(1a) Ca mai sus, dar cu modificări veno-venulare consecutive (îngroșare intimală celulară și/sau fibroasă, hipertrofie musculară)

(2) Venopatia ocluzivă pulmonară (vene de mărimi diferite și venule) cu/fără arteriopatie consecutivă

(3) Microvasculopatie pulmonară cu/fără venopatie și/sau arteriopatie consecutivă

(4) Neclasificabilă. Modificări histopatologice atipice sau probă inadecvată

^a Aceste modificări se întâlnesc tipic în grupurile 1.1. (HTP idiopatică), 1.2. (HTP familială) și 1.3. (HTP asociată cu alte condiții) din clasificarea clinică (Tabel 1)

^b Aceste modificări se întâlnesc tipic în grupul 1.4.1. (boala pulmonară veno-ocluzivă) din clasificarea clinică (Tabel 1)

^c Aceste modificări se întâlnesc tipic în grupul 1.4.2. (hemangiomatoza capilară pulmonară) din clasificarea clinică (Tabel 1)

Arteriopatia pulmonară

Principalele modificări morfopatologice în teritoriul arterial pulmonar sunt reprezentate de hipertrofia mediei, îngroșarea intimală, îngroșarea adventicială și leziunile complexe.

Hipertrofia mediei reprezintă creșterea ariei de expunere a mediei pe secțiune transversală în artera pulmonară, pre- și intra-acinar. Se datorează atât hipertrofiei, cât și hiperplaziei fibrelor musculare netede, precum și creșterii matricei de țesut conjunctiv și fibre elastice în media arterelor musculare.

Îngroșarea intimală poate fi concentrică laminară, excentrică sau concentrică non-laminară. Celulele intimale la examenul ultrastructural și imunohistochimic prezintă caractere de fibroblași, miofibroblaști și celule musculare netede.

Îngroșarea adventicială apare în multe cazuri de HTP, dar este mai dificil de evaluat.

Leziunile complexe. Leziunile plexiforme sunt proliferări focale de celule endoteliale, înconjurate de miofibroblaști, celule musculare netede și matricea țesutului conjunctiv. Aceste leziuni sunt situate la punctele de ramificare a arterelor sau la originea arterelor supranumerare, distal de zone cu îngroșare intimală marcată a arterei supraiacente. Frecvența leziunilor plexiforme în HTP rămâne nedeterminată. Arterita poate fi asociată cu leziuni plexiforme și este caracterizată prin necroza peretelui arterial, cu infiltrație fibrinoidă și de celule inflamatorii.

Toate modificările de mai sus sunt prezente în grupurile 1.1. (HTP idiopatică), 1.2. (HTP familială), 1.3. (HTP asociată cu alte condiții) din clasificarea clinică (Tabel 1).

Venopatia ocluzivă pulmonară (numită și boala pulmonară veno-ocluzivă)

Venopatia ocluzivă pulmonară determină un număr relativ mic de cazuri cu HTP; principala modificare morfopatologică constă în ocluzia difuză și extinsă a venelor și venulelor pulmonare. Obliterarea lumenului poate fi completă sau excentrică. În plus, media poate fi îngroșată. În venopatia ocluzivă pulmonară, depozite de hemosiderină se găsesc în citoplasma macrofagelor alveolare și pneumocitelor tip II, precum și în interstițiu. Capilarele sunt angorjate și proeminente, pot fi tortuoase, mimând hemangiomatoza capilarelor pulmonare. Arteriolele pulmonare pot prezenta hipertrofia mediei și fibroza intimală. Leziunile plexiforme și arterita fibrinoidă nu sunt descrise în venopatia ocluzivă pulmonară. Interstițiul pulmonar prezintă frecvent edem în septurile lobulare, ce poate progresa spre fibroză interstițială. Limfaticile pulmonare și pleurale sunt dilatate. Aceste modificări sunt evidențiate tipic în grupul 1.4.1. (PVOD) din clasificarea clinică (Tabel 1).

Microvasculopatia pulmonară (denumită și hemangiomatoza capilară pulmonară)

Microvasculopatia este altă condiție caracterizată prin proliferarea capilară pulmonară. Distribuția microvasculopatiei pulmonare este de obicei panlobulară și nodulară. Proliferările capilare infiltrază pereții arteriali și venoși, invadând stratul muscular și ocluzionând lumenul. Sunt prezente, de asemenea, arii de proliferare capilară și

zone de hemosideroză pulmonară, caracterizate prin macrofage și pneumocite de tip II încărcate cu hemosiderină. La fel ca în venopatia ocluzivă pulmonară, arterele pulmonare prezintă hipertrofie musculară marcată și îngroșare intimală. Aceste modificări sunt tipice în grupul 1.4.2 (PCH) din clasificarea clinică (Tabel 1).

În final, există situații neclasificabile, cu modificări morfopatologice atipice sau eșantioane inadecvate din vasele sanguine.

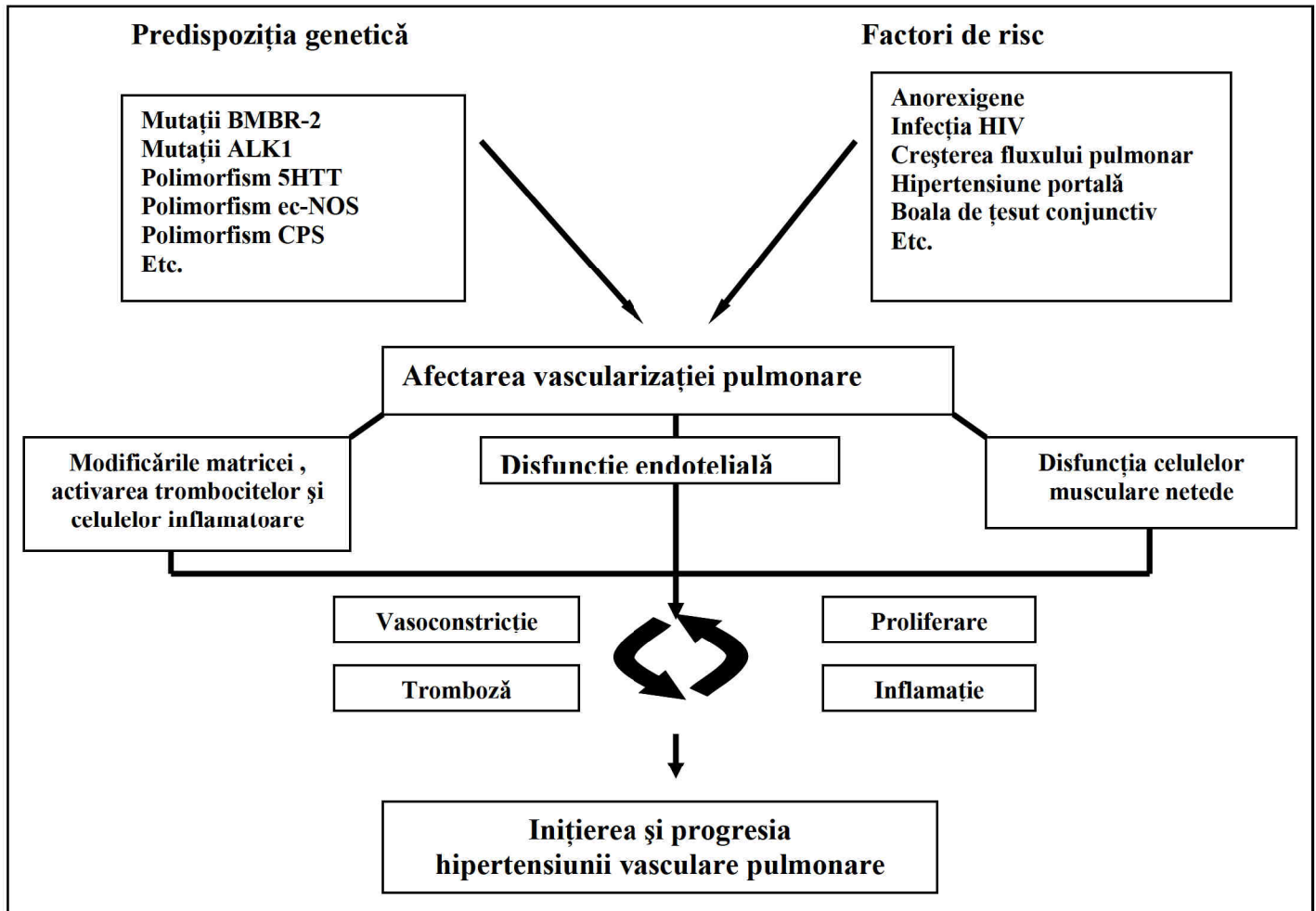


Fig.1 Hipertensiunea pulmonară arterială: posibilele mecanisme patogenice. BMRP-2: gena receptorului proteinei 2 morfogenice osoase; ALK1: gena kinazei activin-receptor-like; 5-HTT: gena transportorului de serotonină; ec-NOS: gena sintezei de oxid nitric; CPS: gena carbamil-fosfat sintetazei.

Patogeneza HTP arteriale

Procesul ce inițiază modificările patogenice din HTP este încă necunoscut, deși înțelegem acum mult mai multe mecanisme implicate. Se știe că HTP are o etiologie multifactorială care implică căi biochimice variate și diferite celule. Creșterea RVP este legată de diferite mecanisme: vasoconstricție, remodelarea obstructivă a pereților vasculari pulmonari, inflamație și tromboză.

Vasoconstricția pulmonară pare a fi o componentă precoce în procesul dezvoltării HTP. Vasoconstricția excesivă a fost legată de expresia sau funcția anormală a canalelor de potasiu în celulele musculare netede³⁵ și de disfuncția endotelială¹⁰. A fost evidențiată și reducerea nivelurilor plasmatiche ale substanțelor vasodilatatoare și antiproliferative, precum peptidul vasoactiv intestinal (VIP)³⁶.

Disfuncția endotelială determină producția deficitară cronică de substanțe vasodilatatoare, precum oxidul nitric (NO) și prostaciclina, dar și supraexpresia vasoconstrictoarelor tip tromboxan A₂ (TxA₂) și endotelină 1 (ET-1)¹⁰. Multe dintre aceste anomalii cresc tonusul vascular și promovează remodelarea vasculară.

Procesul de remodelare vasculară implică toate straturile peretelui vascular și se caracterizează prin modificări proliferative și obstructive ce implică diverse tipuri celulare (fibroblaști, celule endoteliale și celule musculare netede)^{6,7}. Există și o proliferare suplimentară a matricei extracelulare în adventice, ce implică fibrele de colagen, elastină, fibronectină și tenascină³⁷. Este crescută, de asemenea, expresia angiopoetinei 1, un factor angiogenic esențial în dezvoltarea vascularizației pulmonare, corelându-se direct cu severitatea bolii³⁸.

Și celulele inflamatorii și trombocitele joacă un rol esențial în HTP. Celulele inflamatorii sunt ubicuitare în modificările patogenice din HTP, iar citokinele inflamatorii au niveluri plasmatiche crescute.³⁹ S-a evidențiat și alterarea căilor metabolice ale serotoninei, substanță vasoconstrictoare pulmonară stocată în trombocite.⁴⁰

Au fost demonstrate și anomalii protrombotice la pacienții cu HTP⁴¹; trombii sunt prezenți atât în microcirculație, cât și în arterele pulmonare elastice⁶. Sunt crescute nivelele de fibrinopeptid A, ce reflectă activitatea trombinică⁴² și nivelele de TxA₂⁴³.

În ciuda identificării mutației BMPR2 la majoritatea cazurilor de HTP familială^{8,9}, căile fiziopatologice între anomaliile genetice și dezvoltarea bolii vasculare hipertensive pulmonare nu sunt clarificate. Pe de altă parte, frecvența crescută a HTP idiopatică sporadică și penetranța redusă a HTP familială (doar 20% din purtătorii mutației genei BMPR2 prezintă boala) sugerează că sunt necesari triggeri adiționali pentru dezvoltarea acestei boli. Mecanismul ar putea fi mutații somatice pe calea BMPR2⁴⁴, polimorfismul genelor legate de HTP (gena transportoare a serotoninei – 5HTT⁴⁰, gena sintetazei oxidului nitric – ec-NOS⁴⁵, gena carbamil-fosfat sintetazei – CPS⁴⁶) sau orice stimul capabil să distrugă controlul creșterii celulelor vasculare pulmonare. Ar mai putea fi implicate și alte gene, posibil legate de calea BMP/TGF-β_v. Mutațiile receptorilor TGF-β_v, kinazei activin-receptor-like

(ALK-1) și endoglinei au fost identificate la pacienții cu HTP cu istoric personal sau familial de telangiectazie hemoragică ereditară Osler-Weber-Rendu^{26,47}.

Deși multe mecanisme fiziopatologice au fost identificate în celulele și țesuturile pacienților cu HTP, interacțiunile exacte între aceste mecanisme în inițierea și progresia proceselor patologice nu sunt bine înțelese. Calea teoretică clasică (Fig.1) ar putea fi interacțiunea predispozițiilor genetice și a factorilor de risc, ceea ce induce modificări în diferite tipuri celulare (celule musculare netede, celule endoteliale, celule inflamatorii, trombocite) și în matricea extracelulară a microcirculației pulmonare. Disproporția între factorii vasoconstrictori, proinflamatori, mitogeni și trombogenici pe de o parte, și mecanismele vasodilatatoare antimitotice și anticoagulante, pe de altă parte, poate iniția și perpetua procese de tipul vasoconstricție, proliferare, tromboză și inflamație în microcirculația pulmonară. Aceste mecanisme sunt responsabile de inițierea și progresia modificărilor obstructive patologice în HTP. Creșterea constantă a RVP va determina suprasarcina de volum a ventriculului drept și, eventual, insuficiența ventriculară dreaptă și deces.

Studiile suplimentare sunt necesare pentru a stabili care dintre aceste anomalii inițiază HTP și care ar reprezenta ținta terapeutică principală pentru vindecarea bolii.

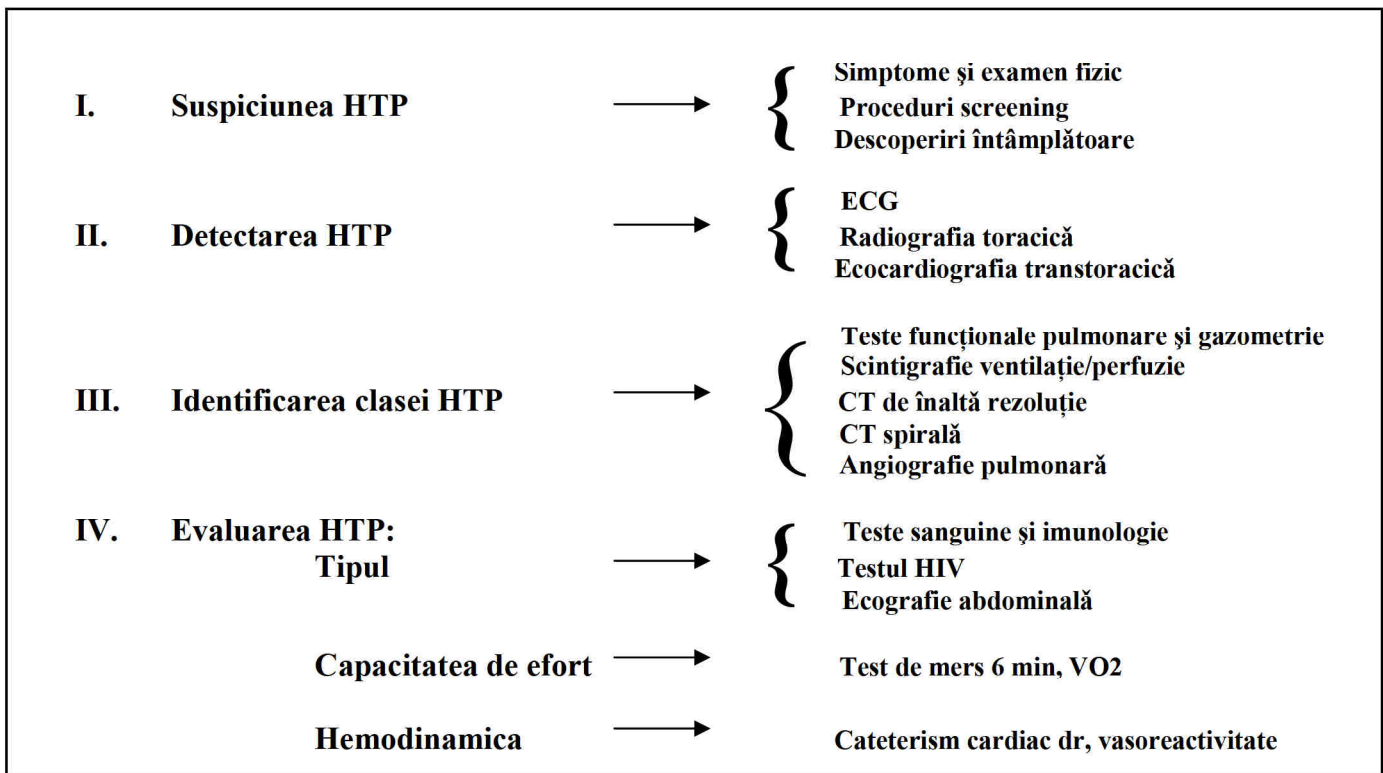


Fig.2 Diagnosticul hipertensiunii pulmonare. CT: tomografie computerizată; VO₂: consumul de oxigen

Strategia de diagnostic

Diagnosticul HTP necesită o serie de investigații necesare pentru diagnosticul pozitiv, încadrarea în clasa clinică și tipul de HTP, precum și evaluarea hemodinamică și funcțională. În practică, este util de adoptat o strategie în 4 pași (Figura 2).

I. Suspiciune clinică de HTP

II. Detectarea HTP

III. Identificarea clasei clinice a HTP

IV. Evaluarea HTP arteriale (tip, capacitate funcțională și hemodinamică)

Suspiciunea clinică de HTP

Suspiciunea clinică de HTP se ridică la orice caz de dispnee fără semne de boală specifică pulmonară sau cardiacă sau la pacienți cunoscuți cu boală cardiacă sau pulmonară la care se constată agravarea bruscă a dispneei, neexplicată de boala subiacentă. *Simptomele de HTP*⁴⁸ pot include fatigabilitate, slăbiciune, sincopă, distensie abdominală. Simptomele în repaus sunt raportate doar în cazuri foarte avansate.

*Semnele de HTP*⁴⁸ pot necesita experiență pentru a fi corect apreciate și includ: impuls parasternal stâng, accentuarea componentei pulmonare a zgomotului II, suflu pansistolic de regurgitare tricuspidiană, suflu distolic de insuficiență pulmonară și zgomot III ventricular drept. Distensia venelor jugulare, hepatomegalia, edemele periferice, ascita și extremitățile reci caracterizează pacienții în stadiile avansate cu insuficiență cardiacă dreaptă de repaus. Cianoză centrală (și uneori cianoză periferică sau forma mixtă) poate fi, de asemenea, prezentă. Auscultația pulmonară este de obicei normală.

Suspiciunea clinică apare când sunt prezente semne și simptome la subiecți cu patologie ce poate fi asociată cu HTP, cum ar fi boli de țesut conjunctiv, hipertensiunea portală, infecția HIV și bolile cardiace congenitale cu șunturi sistemico-pulmonare. În prezența acestor anomalii predispozante, unii experți susțin ideea unei evaluări-screening periodice pentru a identifica pacienții asimptomatici în stadii precoce de HTP⁴⁹ (vezi 'Condiții speciale' mai jos).

În final, HTP poate fi suspectată și când se identifică *anomalii pe electrocardiogramă, radiografia toracică sau la ecocardiografie*, când aceste proceduri sunt efectuate din alte motive medicale.

Detectarea HTP

Detectarea HTP necesită investigații capabile să confirme diagnosticul de HTP. Acestea includ electrocardiograma (ECG), radiografia toracică și ecocardiografie Doppler transtoracică.

ECG

ECG-ul poate oferi informații care să sugereze sau să susțină diagnosticul de HTP prin demonstrarea hipertrofiei de ventricul drept tip încărcare presională și a dilatației atriului drept. Hipertrofia de ventricul drept pe ECG este prezentă la 87% din pacienții cu HTP idiopatică, iar deviația axială dreaptă la 79% din pacienți⁴⁸. Totuși, ECG nu are o sensibilitate și specificitate adecvată (55%, respectiv 70%) pentru a fi folosită ca metodă de screening de identificare a HTP⁵⁰. Un ECG normal nu exclude prezența HTP severă.

Radiografia toracică

90% din pacienții cu HTP idiopatică au radiografiile modificate la momentul diagnosticului⁴⁸. Anomaliile includ dilatare arterială pulmonară ce contrastează cu 'sărăcia' vascularizației periferice. Se pot observa dilatarea atriului și ventriculului drept cu progresie treptată în cazurile avansate. Radiografia toracică permite excluderea bolilor pulmonare moderat-severe sau a hipertensiunii venoase pulmonare datorată anomaliilor cordului stâng. Totuși, o radiografie toracică normală nu exclude hipertensiunea pulmonară postcapilară ușoară din boala cordului drept sau boala pulmonară veno-ocluzivă.

Ecocardiografia-Doppler transtoracică

Ecocardiografia Doppler transtoracică (TTE) este o metodă excelentă non-invazivă de screening pentru pacienții cu suspiciune de HTP. TTE estimează presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPs) și furnizează informații despre cauza și consecințele HTP. PAPs este echivalentă cu presiunea sistolică în ventriculul drept (PSVD), în absența obstrucției tractului pulmonar. PSVD se estimează prin măsurarea vitezei fluxului de regurgitare tricuspidiană (v) și a presiunii estimate în atrul drept (PAD), conform formulei $PSVD=4v^2 + PAD$. PAD este fie o valoare standardizată, fie estimată conform caracteristicilor venei cave inferioare⁵¹ sau distensiei venelor jugulare. Jetul de regurgitare tricuspidiană poate fi estimat la majoritatea pacienților cu HTP (74%)⁵². Multe studii raportează o corelație crescută (0,57-0,93) între TTE și cateterizarea cordului drept în ceea ce privește măsurarea PAPs⁵³. Totuși, pentru a micșora numărul de rezultate fals pozitive⁵⁴ este important de identificat valorile folosite la definiția HTP, estimate prin TTE.

Valorile PSVD la subiecții sănătoși au fost bine caracterizate. Într-o populație de bărbați și femei cu vârsta între 1-89 ani, PSVD a fost raportată ca 28 ± 5 mm Hg (interval 15-57 mm Hg). PSVD crește cu vârsta și indexul de masă corporală⁵⁵. Conform acestor date, HTP ușoară poate fi definită ca valori ale PAPs între 36-50 mm Hg sau o viteză de repaus a regurgitației tricuspidiene de 2,8-3,4 m/sec (presupunând o valoare normală a PAD de 5 mm Hg). Trebuie reținut că și cu această definiție ne putem aștepta la un număr de rezultate fals pozitive, în special la subiecții vârstnici, astfel că este necesară confirmarea prin cateterism cardiac drept la pacienții simptomatici (clasa funcțională II-III NYHA). La pacienții asimptomatici (clasa funcțională I NYHA) trebuie exclusă boala de țesut conjunctiv, iar ecocardiografia se repetă peste 6 luni. Nivelul definit de PSVD crescută nu stabilizește valorile de la care creșterea PSVD este importantă din punct de vedere clinic, este predictivă pentru consecințele ulterioare și/sau necesită tratament specific. De asemenea, trebuie avută în vedere posibilitatea de rezultate fals negative la examenul ecocardiografic Doppler în cazurile de înaltă suspiciune clinică⁵⁶.

Parametrii adiționali ecocardiografici sunt importanți pentru confirmarea diagnosticului și evaluarea severității HTP: dimensiunea și funcțiile VD și VS, anomaliile valvelor mitrală, tricuspida, pulmonară, caracteristici de umplere ale VS și eiecție a VD, dimensiunile venei cave inferioare, prezența și mărimea lichidului pericardic.^{57,58}

În afara identificării HTP, TTE permite diagnosticul diferențial al posibilelor cauze și inițierea fazelor III și IV din procesul diagnostic. TTE poate diagnostica anomalii miocardice sau valvulare ale cordului stâng responsabile de hipertensiunea venoasă pulmonară (Clasa Clinică 2) și bolile congenitale cardiace cu șunt sistemico-pulmonar (Clasa Clinică 1.3.2). Injectarea intravenoasă de substanță de contrast salină ajută la identificarea unui foramen ovale patent sau a unui mic defect septal atrial tip sinus venos, ce pot fi trecute cu vederea la examinarea TTE standard. Ecocardiografia transesofagiană (TEE) este rar necesară, fiind utilizată pentru confirmarea prezenței și estimarea exactă a dimensiunilor unor mici defecte septale atriale.

Identificarea clasei clinice de HTP

Următorul pas după detectarea HTP este identificarea clasei clinice, conform clasificării de la

Veneția (Tabel 1)¹. Aceasta se va realiza prin utilizarea unor teste obligatorii precum TTE (după cum a fost explicat mai sus), teste funcționale respiratorii (inclusiv gazometria sângelui arterial) și scintigrafie pulmonară de ventilație și perfuzie (V/Q). Dacă este necesar, se pot efectua teste adiționale, cum ar fi tomografia computerizată (CT) de înaltă rezoluție, CT spiral și angiografia pulmonară.

Testele funcționale pulmonare și gazometria arterială

Testele funcționale arteriale și gazometria arterială pot identifica contribuția unor boli ale parenchimului pulmonar sau ale căilor aeriene inferioare. Pacienții cu HTP prezintă scăderea capacității de difuziune a CO (de obicei la 40-80% din valoarea predictivă), precum și reducerea ușoară-moderată a volumelor pulmonare. Presiunea arterială a oxigenului (PaO₂) este normală sau ușor scăzută, în timp ce presiunea arterială a CO₂ (Pa CO₂) este scăzută, ca rezultat al hiperventilației alveolare. Boala pulmonară cronică obstructivă, cauză de HTP hipoxică, este diagnosticată pe baza evidențierii obstrucției ireversibile a căilor aeriene, de obicei prin măsurarea volumului expirator maxim într-o secundă (FEV₁, VEMS). Acești pacienți au de obicei PaCO₂ normală sau crescută, odată cu limitarea fluxului respirator, creșterea volumelor reziduale și reducerea capacității de difuziune a CO. Emfizemul este acum diagnosticat utilizând CT de înaltă rezoluție. Scăderea volumelor pulmonare, împreună cu scăderea capacității de difuziune a CO, poate indica diagnosticul de boală pulmonară interstițială. Din nou, CT de înaltă rezoluție este principala metodă de estimare a severității bolii pulmonare interstițiale⁶⁰. Dacă este suspiciunată clinic, screening-ul oximetriei nocturne și polisomnografia vor exclude apneea obstructivă de somn și desaturația nocturnă.

Scintigrafia pulmonară de ventilație și perfuzie (V/Q)

În HTP, scintigrafia pulmonară V/Q poate fi complet normală. Totuși, investigația poate evidenția mici defecte de perfuzie periferice, nesegmentare. Aceste defecte sunt normal ventilate, ceea ce reprezintă un dezechilibru ventilație-perfuzie. Scintigrafia pulmonară V/Q reprezintă o metodă diagnostică pentru HTP tromboembolică (CTEPH, Clasa 4)⁶¹. În CTEPH defectele de perfuzie se găsesc de obicei în regiuni lobare și segmentare. Întrucât aceste arii sunt normal ventilate, defectele de perfuzie nu se potrivesc cu cele de ventilație. Scintigrafia V/Q are o sensibilitate de 90-100% și o specificitate de 94-100% pentru diferențierea CTEPH de HTP idiopatică⁶¹. De reținut că, defecte de perfuzie asemănătoare se întâlnesc și în boala veno-ocluzivă. Acești pacienți necesită investigații suplimentare (vezi secțiunea de CT de înaltă rezoluție). La pacienții cu boală pulmonară parenchimatosa, defectele de perfuzie *se suprapun* pe defectele de ventilație.

CT pulmonară de înaltă rezoluție

Această metodă oferă detalii asupra parenchimului pulmonar și ușurează diagnosticul de emfizem și boală pulmonară interstițială. Prezența unor modificări interstițiale asemănătoare celor din insuficiența ventriculară stângă, cum ar fi opacifieri centrale, difuze, 'în sticlă-mată' și îngroșarea septurilor interlobulare sugerează boală veno-ocluzivă; modificări suplimentare sunt reprezentate de limfadenopatii, pleurezie sau pahipleurită⁶². Îngroșarea

difuză bilaterală a septurilor interlobare și prezența de opacități mici, nodulare, centrolobulare, slab circumscrise, sugerează hemangiomatoza capilară pulmonară.

CT spiral de contrast, angiografia pulmonară și rezonanța magnetică nucleară

CT spiral este o metodă indicată la pacienții cu HTP la care scintigrafia pulmonară V/Q evidențiază defecte de perfuzie subsegmentare, cu ventilație normală, deci cu dezechilibru ventilație – perfuzie. Poate evidenția modificările tromboembolice pulmonare cronice: ocluzia completă a arterelor pulmonare, defecte de umplere excentrice, recanalizări sau stenoze.^{63,64}

Angiografia pulmonară este încă necesară la pacienții cu tromboembolism pulmonar cronic, pentru a identifica acele cazuri ce pot beneficia de endarterectomie⁶¹. Angiografia pulmonară are acuratețe mai mare în identificarea obstrucțiilor distale și este indicată în cazurile în care CT spirală cu contrast nu oferă date suficiente dacă există suspiciunea de CTEPH. Procedura poate fi efectuată în siguranță de echipe experimentate, chiar și la pacienții cu HTP severă. Detalii tehnice utile sunt folosirea substanței de contrast moderne, injectarea selectivă în ramul stâng și cel drept, obținerea de secțiuni multiple.

Rezonanța magnetică nucleară este folosită din ce în ce mai mult la pacienții cu HTP, pentru evaluarea modificărilor patogenice și funcționale ale circulației pulmonare și ale cordului.⁶³ Este necesară însă experiența suplimentară înainte de introducerea metodei în evaluarea de rutină a pacienților cu HTP.

Evaluarea HTP arteriale (tip, capacitate de efort, hemodinamică)

Odată încadrată hipertensiunea pulmonară în clasa clinică I (de tip arterial), sunt necesare și investigații suplimentare pentru identificarea tipului de HTP, evaluarea capacității de efort și a hemodinamicii.

Teste sanguine și imunologice

Sunt necesare evaluarea de rutină hematologică și biochimică, precum și testarea funcției tiroidiene. Trebuie efectuat screening-ul trombofiliilor, inclusiv anticorpii antifosfolipidici (anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipină). Bolile de țesut conjunctiv sunt diagnosticate inițial pe criterii clinice și de laborator, astfel că testarea autoimunității constă în evaluarea anticorpilor antinucleari, inclusiv anticorpi anti-centromeri, anti SCL70 și RNP. O treime din pacienții cu HTP idiopatică prezintă titruri crescute de anticorpi antinucleari ($\leq 1:80$)⁶⁵. Pacienții cu anticorpi antinucleari în titruri mult crescute și/sau cu suspiciune clinică de boală de țesut conjunctiv necesită evaluări serologice ulterioare și consult reumatologic. De asemenea, la toți pacienții trebuie făcut, cu consimțământul acestora, testarea serologică pentru HIV.

Ecografia abdominală

Ciroza hepatică și/sau hipertensiunea portală pot fi relativ ușor excluse prin ecografia abdominală. Examinarea Doppler color permite și diferențierea între hipertensiunea portală pasivă (datorată insuficienței cardiace drepte) și hipertensiunea portală determinată de creșterea gradientului venos transhepatic, asociat cu ciroza hepatică. Utilizarea substanțelor de contrast pot îmbunătăți diagnosticul.⁶⁶ Hipertensiunea portală poate fi confirmată prin detectarea

unui gradient crescut între presiunea din capătul liber și ocluzionat al venelor hepatice, în timpul cateterismului cordului drept (vezi secțiunea Hipertensiunea portopulmonară).⁶⁷

Capacitatea de efort

Evaluarea capacității de efort la pacienții cu HTP reprezintă un important mijloc de evaluare a severității bolii^{68,69} și a eficacității tratamentului.^{70,71} Cele mai frecvent utilizate teste pentru HTP sunt testul de mers de 6 minute și testul de efort cardiopulmonar cu măsurarea schimburilor gazoase.

Testul de mers de 6 minute se realizează simplu și nu costă⁷². Are valoare predictivă pentru supraviețuirea pacienților cu HTP idiopatică și se corelează invers proporțional cu clasa funcțională NYHA.⁶⁸ Testul se combină de obicei cu scorul Borg de evaluare subiectivă a dispneei în timpul exercițiului. Reducerea saturației în oxigen > 10% în timpul testului crește riscul de mortalitate de 2,9 ori pe o perioadă medie de urmărire de 26 luni.⁷³ Testul de mers de 6 minute este obiectivul primar tradițional la majoritatea studiilor clinice caz-control efectuate la pacienții cu HTP.⁷⁰

Testul de efort cardiopulmonar (CPET) permite măsurarea ventilației și schimburilor gazoase pulmonare în timpul testului de efort, furnizând informații adiționale fiziopatologice. Pacienții cu HTP prezintă reducerea VO_2 , atât valoarea maximă, cât și rata de creștere raportată la rata de creștere a exercițiului, se reduce pragul anaerobic, cresc, de asemenea, VE și VCO_2 , semn de ineficiență ventilatorie.⁶⁹ Valoarea maximă VO_2 este factor de prognostic la pacienții cu HTP.⁶⁹

CPET a fost utilizat în multe studii multicentrice recente, dar nu a confirmat îmbunătățirile observate la testul de mers de 6 minute^{74,75}. O posibilă explicație ar fi că CPET este mai dificil de efectuat tehnic, astfel că rezultatele sale pot fi influențate de experiența diferitelor centre. O altă explicație ar fi lipsa sensibilității CPET în ceea ce privește evaluarea răspunsului la tratament, care afectează mai puțin exercițiile maxime decât pe cele submaximale.

Hemodinamica

Cateterismul cardiac este necesar pentru a confirma diagnosticul de HTP, pentru a evalua severitatea afectării hemodinamice și pentru a testa vasoreactivitatea circulației pulmonare. Următorii parametri trebuie evaluați: frecvența cardiacă, PAD, PAP (sistolice, diastolice și medie), presiunea capilară pulmonară blocată (PCB), debitul cardiac (prin termodiluție, sau metoda Fick în cazul șunturilor sistemic-pulmonare), presiunea arterială, rezistența vasculară sistemică și pulmonară, saturația arterială și venoasă (și saturația sanguină în vena cavă superioară în cazul șunturilor stânga-dreapta).

Hipertensiunea arterială pulmonară este definită ca o PAPm > 25 mmHg în repaus sau > 30 mmHg la efort, de o PCB < 15 mmHg și de o RVP > 3 mmHg/l/min (unități Wood). Cateterismul cavităților cardiace stângi este necesar în cazurile rare în care nu se poate obține o PCB.

Confirmarea diagnosticului prin cateterism cardiac drept este necesar în cazul pacienților simptomatici (clasa II sau III NYHA) cu HTP ușoară la evaluarea ecocardiografică Doppler pentru a diagnostica pacienții ce necesită proceduri diagnostice și terapeutice suplimentare. Evaluarea PCB poate asigura distincția între hipertensiunea pulmonară arterială sau venoasă la pacienți cu afectare cardiacă stângă concomitentă.

Cateterismul cardiac drept este important și la pacienții cu HTP moderată sau severă deoarece parametrii hemodinamici au relevanță prognostică.²

Creșterea PAD, a PAP medii și scăderea debitului cardiac și a saturației O_2 în venele centrale identifică pacienții cu HTP idiopatică ce au prognosticul cel mai rezervat. Parametrii hemodinamici au fost folosiți pentru a estima evoluția naturală a HTP idiopatică la un pacient, prin folosirea unei ecuații² de predicție care a fost de asemenea folosită la evaluarea efectelor pe termen lung a noilor tratamente.⁷⁶⁻⁷⁸ Totuși, această formulă a fost determinată prin urmărirea unor pacienți aflați pe terapie convențională și urmăriți în urmă cu 15 -20 de ani, iar acești pacienți ar putea să nu reprezinte un grup de control corect pentru populația cu HTP actuală.

Studiile nerandomizate au sugerat că administrarea pe termen lung a blocanților canalelor de calciu (BCC) prelungeste supraviețuirea numai la pacienții care au răspuns vasodilatator acut.⁷⁹ Este în general acceptat că pacienții care ar putea beneficia de tratamentul pe termen lung cu BCC pot fi identificați printr-un test vasodilatator în timpul cateterismului.⁸⁰ Totuși s-a propus să se considere ca sigur benefică terapia cu BCC dacă (1) există un răspuns pozitiv la testul de vasodilatație pulmonară și (2) există confirmarea unui răspuns susținut la tratamentul îndelungat cu BCC.⁸¹

Testul la vasodilatatoare trebuie efectuat numai folosind vasodilatatoare pulmonare cu acțiune scurtă și trebuie efectuat la momentul evaluării inițiale prin cateterism într-un centru cu experiență pentru a minimiza riscurile potențiale⁸². La ora actuală se folosesc următorii agenți: prostaciclina i.v. sau adenozina i.v. sau oxid nitric inhalator^{83,84}. Timpul de înjumătățire, dozele și durata administrării acestor compuși sunt descrise în Tabelul 5.

Un test acut pozitiv al vasoreactivității pulmonare (positive acute responders) este definit prin scăderea cu cel puțin 10 mmHg a presiunii pulmonare medii cu ajungerea la o valoare absolută a presiunii pulmonare medii sub 40 mmHg, asociată cu menținerea sau creșterea debitului cardiac^{1,81,85}. În general numai 10-15 % dintre HTP idiopatică vor respecta aceste criterii.^{81,83} Pacienți care au un test acut pozitiv sunt cei mai probabili să demonstreze un răspuns susținut la terapia îndelungată cu doze mari de BCC și sunt singurii pacienți care pot fi tratați în siguranță cu acest tip de terapie. Un tratament empiric cu BCC fără un test de determinare a vasoreactivității acute este contraindicat datorită posibilității apariției unor efecte adverse severe.

Pacienții cu răspuns pozitiv îndelungat la tratamentul cu doze înalte de BCC sunt definiți ca acei pacienți aflați în clasa funcțională I sau II NYHA cu parametrii hemodinamici aproape normali după câteva luni de tratament numai cu BCC. Numai jumătate din pacienții cu HTP idiopatică și test acut pozitiv au un răspuns pozitiv îndelungat⁸¹ la tratamentul cu BCC și numai acești pacienți pot continua terapia unimedicamentoasă cu BCC.

Valoarea testului de vasoreactivitate acută și a tratamentului îndelungat cu BCC la pacienții cu HTP asociată cu alte boli, cum ar fi bolile de țesut conjunctiv sau bolile congenitale cardiace, este mai puțin evidentă comparativ cu HTP idiopatică.^{81,86} Totuși, experții recomandă ca în aceste cazuri să se efectueze un test de vasoreactivitate acută și să se urmărească eficiența unui tratament îndelungat cu BCC.

Biopsia pulmonară.

Biopsia pulmonară deschisă sau prin toracoscopie are un grad de morbiditate și mortalitate ridicat. Datorită unei probabilități mici de schimbare a diagnosticului și tratamentului, biopsia de rutină este descurajată.

Tabelul 5. Tipul administrării, timpul de înjumătățire, dozele, ritmul de creștere și durata de administrare al celor mai folosite substanțe folosite pentru testarea vasoreactivității pulmonare.

Medicament	Tipul administrării	Timp de înjumătățire	Doze ^a	Ritmul de creștere ^b	Durata de administrare ^c
Epoprostenol	Intravenous	3 minute	2-12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 minute
Adenosine	Intravenous	5-10 secunde	50-350 μg/kg/min	50 μg/kg/min	2 minute
Oxid nitric	Inhalator	15-30 secunde	10-20 ppm		5 minute ^d

^a doza inițială și doza maximă sugerată

^b nivelul de creștere

^c durata de administrare la fiecare treaptă

^d pentru NO se recomandă o singură administrare, cu doza în intervalul precizat

Tabelul 6. Elemente prognostice la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică

Parametrii clinici

Clasa funcțională NYHA.

Clasa funcțională NYHA de-a lungul tratamentului cu epoprostenol

Istoric de insuficiență cardiacă dreaptă

Capacitatea de efort

Testul de mers 6 minute

Testul de mers 6 minute după tratament cu epoprostenol

Consumul maxim de O₂ (VO₂)

Parametrii ecocardiografici

Revărsat pericardic

Dimensiunea atriului stâng

Indexul de eccentricitate a ventriculului stâng

Indicele Doppler al ventriculului drept (Tei)

Hemodinamica

Presiunea atrială dreaptă

Presiunea atrială medie pulmonară

Debitul cardiac

Saturația cu oxigen a sângelui venos

Testare pozitivă la testul de vasoreactivitate pulmonară.

Scăderea rezistenței vasculare pulmonare cu cel puțin 30% după tratamentul cu 3 luni cu epoprostenol

Teste paraclinice

Hiperuricemie

Nivelul peptidului natriuretic atrial

Nivelul peptidului natriuretic atrial după trei luni de tratament cu epoprostenol

Nivelul troponinei , în special nivelul persistent

Norepinefrina plasmatică

Endotelina -1 plasmatică

Evaluarea severității

Mai mulți parametri s-au demonstrat a avea un rol în determinarea prognosticului la pacienții cu HTP idiopatică.⁷¹ În schimb, la pacienții cu HTP asociată cu boli reumatismale, cu șunturi cardiace stânga-dreapta, infecția HIV sau cu hipertensiunea portală există foarte puțină informație privind prognosticul. În aceste circumstanțe, factorii adiționali pot contribui la prognosticul general. De fapt, HTP asociat cu bolile reumatismale are un prognostic mai sever față de HTP idiopatică, iar pacienții cu HTP asociată cu șunturi congenitale stânga-dreapta au o progresie mai lentă față de pacienții cu HTP idiopatică.

În practică, valoarea prognostică a unei singure variabile poate să fie mai mică decât mai multe variabile concordante (Tabel 6).

Parametrii clinici

Printre parametrii clinici, clasa funcțională NYHA are o valoare prognostică sigură la pacienții cu HTP idiopatică aflați în tratament convențional.² Această valoare prognostică este conservată când clasa funcțională NYHA este evaluată înainte sau după 3 luni de tratament cu epoprostenol.^{77,87} Istoricul de insuficiență cardiacă dreaptă înainte de inițierea tratamentului cu epoprostenol are o

valoare prognostică negativă.⁸⁷ Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) propusă la Evian este o adaptare a sistemului NYHA pentru HTP și mulți clinicieni folosesc ambele clasificări care sunt aproape identice (Tabelul 7)^{11,12}.

Capacitatea de efort

Mai mulți autori au arătat că testul de mers de 6 minute are o valoare prognostică mare în HTP: Miyamoto et al.⁶⁸ au arătat că pacienții cu HTP idiopatică care merg mai puțin de 332 m au o rată a supraviețuirii mai mică semnificativ față de pacienții care merg mai mult. Într-un alt studiu a fost demonstrat că există o scădere a riscului de deces cu 18% pentru fiecare 50 de metri parcurși de pacienții cu HTP idiopatică⁷³. Datele preliminare au arătat că desaturarea arterială cu cel puțin 10% în timpul testului de mers de 6 minute crește riscul mortalității de 2.9 ori de-a lungul unei perioade de urmărire de 26 de luni⁷³. Pacienții în clasa funcțională NYHA III sau IV care merg mai puțin de 250m înainte de inițierea tratamentului cu epoprostenol sau mai puțin de 380m după trei luni de tratament cu

epoprostenol au un prognostic mai rezervat comparativ cu pacienții care merg mai mult.⁸⁷ Valoarea absolută a diferenței între distanțele parcurse după testul de mers de 6 minute înainte și după epoprostenol nu are valoare prognostică.

Un VO₂ maxim < 10.4 ml/kg/min calculate prin test de efort cardiopulmonar este corelat cu un prognostic sever la pacienții cu HTP.⁶⁹

Parametrii ecocardiografici

Prezența și dimensiunea revărsatelor pericardice evaluate prin TTE are o relevanță prognostică clară la pacienții cu HTP idiopatică^{88,89}. De asemenea dimensiunile atriului drept și indexul de excentricitate al ventriculului stâng sunt factori de prognostic pentru pacienții cu HTP idiopatică⁸⁹.

Indicele Doppler al ventriculului drept⁹⁰, Tei index, este o variabilă care evaluează funcția sistolică și diastolică a ventriculului drept și are o valoare prognostică certă.⁹¹

Tabelul 7 Clasificarea NYHA/OMS a statusului funcțional al pacienților cu hipertensiune pulmonară

Clasa	Descriere
I	Pacienți cu hipertensiune pulmonară la care nu există o limitare a capacității de efort; activitatea fizică obișnuită nu determină dispnee, fatigabilitate, durere toracică sau presincopă
II	Pacienți cu hipertensiune pulmonară la care există o limitare ușoară a capacității de efort; nu există simptomatologie de repaus, iar activitatea fizică obișnuită determină dispnee, fatigabilitate, durere toracică sau presincopă
III	Pacienți cu hipertensiune pulmonară la care există o limitare marcată a capacității de efort; nu există simptomatologie de repaus, iar activitatea fizică mai puțin decât obișnuită determină dispnee, fatigabilitate, durere toracică sau presincopă
IV	Pacienți cu hipertensiune pulmonară care nu sunt capabili să efectueze activitate fizică și care pot avea semne de insuficiență cardiacă dreaptă în repaus, dispneea și/sau fatigabilitatea pot să fie prezente în repaus și aceste simptome sunt crescute de orice activitate fizică.

Hemodinamica

Creșterea PAD și PAP în repaus, scăderea debitului cardiac și scăderea saturației O₂ venose, identifică pacienții cu HTP idiopatică cu prognostic rezervat. Pacienții cu un test al vasoreactivității pozitiv au un prognostic mai bun decât pacienții nonresponders.^{79,83,92}

La analiza univariată, parametrii hemodinamici asociați cu prognosticul cel mai rezervat la pacienții cu HTP idiopatică tratați cu epoprostenol au fost: PAD > 12 mmHg, și presiunea pulmonară arterială medie < 65 mmHg⁸⁷, chiar dacă acest marker final nu a fost confirmat și de alte studii⁷⁷. După 3 luni de epoprostenol, o scădere a RVP < 30 % față de nivelul de referință este asociată cu un prognostic rezervat.⁸⁷

Teste sangvine

Hiperuricemia apare cu o frecvență crescută la pacienții cu HTP și se corelează cu PAD și cu o creștere a mortalității în HTP idiopatică⁹³. Brain natriuretic peptide (BNP) este crescut în suprasolicitarea de presiune a ventriculului drept și se corelează cu severitatea disfuncției ventriculare drepte și mortalitatea în HTP⁹⁴.

Și alți mediatori neurohormonali se corelează cu supraviețuirea; de exemplu norepinefrina⁹⁵ și ET1⁹⁶. Mai recent nivelul troponinei⁹⁷ atât la începutul tratamentului, cât și după atingerea terapiei optime se corelează cu supraviețuirea.

Tabel 8 Nivele de evidență a eficacității

Dovezi de nivel A	Date provenite din mai multe studii clinice randomizate sau metaanalize
Dovezi de nivel B	Date provenite dintr-un singur studiu randomizat sau mai multe studii mari, nerandomizate
Dovezi de nivel C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

Tabel 9 Clase de recomandare

Clasa I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice sau tratament
Clasa II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind

Clasa IIa	utilitatea/eficacitatea tratamentului
Clasa IIb	Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență
Clasa III*	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente
	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător

* Utilizarea Clasei III este descurajată de ESC

Tabelul 10 Gradul de recomandare și nivelul de evidență pentru eficacitate în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică

Tratament	Grad de recomandare			Nivel de evidență
	I	IIa	IIb	
Măsuri generale		X		C
Anticoagulante orale ^a		X		C
Diuretice	X			C
Digoxin			X	C
Oxigen ^b		X		C
Blocante canale de calciu ^c	X			C
Epoprostenol	X			A
Treprostiniil		X		B
Iloprost (inhalator)		X		B
Iloprost (intravenous)		X		C
Beraprost			X	B
Bosentan	X ^d			A
Sitaxsentan ^e				B
Ambrisentan ^e				C
Sildenafil	X ^d			A
Terapie mixta			X	C
Septostomie atrială cu balon		X		C
Transplant plămân	X			C

^a IIa pentru HTPI, IIb pentru alte condiții HTP

^b dacă saturația cu O₂ arterial < 90%

^c numai la pacienți cu test pozitiv la testul vasoreactivității, I pentru HTPI, IIb pentru alte condiții HTP

^d IIa în clasa NYHA IV

^e aceste droguri sunt disponibile numai în trialuri, și ca urmare nu este disponibil nici un grad de recomandare.

Tabelul 11 Modalități de tratament în funcție de aprobarea în fiecare țară

Tratament	Țară	Etiologie	Clasa NYHA/OMS
Anticoagulante orale			
Digoxin			
Oxigen			
Blocante ale canalelor de calciu			
Epoprostenol	Europa ^A USA, Canada	HTPI HTPI și HTP din colagenoze	III-IV III-IV
Treprostiniil	USA	HTP	II-III-IV
Iloprost (inhalator)	Uniunea Europeană Australia	HTPI HTPI, HTP din colagenoze și HTP cronică tromboembolică	III III-IV
Iloprost (intravenous)	Noua Zeelandă	HTP	III-IV
Beraprost	Japonia, Coreea	HTPI	II-III-IV
Bosentan	Uniunea Europeană USA, Canada	HTP ^B HTP	III III-IV
Sitaxsentan			
Ambrisentan			
Sildenafil			
Septostomie atrială cu balon			
Transplant de plămân			

^A epoprostenolul nu este aprobat de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), dar este aprobat în diferite țări europene

^B eficiența a fost demonstrată în HTPI și HTP din colagenoze dar fără boală pulmonară semnificativă interstițială

Tratamentul

Tratamentul HTP a fost tradițional caracterizat de opțiuni puține și dificile⁹⁸. Recent, observăm schimbări dramatice de la progresul lent al ultimelor decenii la numărul remarcabil de trialuri randomizate desfășurate în ultima decadă. De asemenea, am moștenit diferite terapii medicamentoase care sunt general acceptate ca fiind eficiente (anticoagulante orale, oxigen, BCC) deși nu sunt demonstrate de trialuri și nu sunt formal aprobate de agențiile reglatoare ca indicații pentru terapia HTP.

Obiectivul acestei secțiuni este să revizuiască fiecare formă de terapie în acord cu clasificarea Nivelului de Evidență recomandat de Comitetul pentru Ghiduri Clinice al Societății Europene de Cardiologie¹⁶. De asemenea, vom descrie și Gradul de Recomandare¹⁶ al fiecărei forme terapeutice, inclusiv acelea care nu au fost testate în trialuri, ca anticoagulantele orale, oxigenul, BCC, septostomia atrială cu balon, și/sau transplantul pulmonar. De asemenea vom descrie informații specifice referitoare la fiecare țară. În final este propus un algoritm de tratament⁸⁵ bazat pe dovezi care poate fi folosit ca un ghid al fiecărei forme de terapie.

Introducere pentru nivelul de evidență și gradul recomandării

Sistemul de gradare pentru *Nivelul de Evidență* se bazează pe un număr de trialuri randomizate favorabile pentru un plan terapeutic specific¹⁶ (Tabelul 8) și a fost adaptat pentru cerințele specifice unei boli rare. Singura diferență a fost că nu am inclus în categoria B studiile nerandomizate, deoarece toate aceste studii în HTP sunt mai degrabă mici și ca urmare au fost incluse în categoria C. În categoria B am inclus trialuri multiple randomizate cu rezultate heterogene deoarece această situație se poate întâmpla (și s-a întâmplat) iar această definiție este mai cuprinzătoare, chiar dacă rezultatul final este că un singur trial randomizat a avut rezultat pozitiv. Această analiză a luat în considerare studiile și trialurile randomizate privind HTP ce au fost publicate în jurnale de circulație internațională și prezentate la întruniri majore recente.

Sistemul de gradare pentru *Nivelul de evidență* bazat pe numărul de trialuri randomizate prezintă unele limitari care trebuie să fie cunoscute și posibil corectate⁹⁹. De fapt, nivelul de evidență se poate schimba în timp ce apar studii adiționale. De asemenea, sistemul de gradare nu se adresează mărimii studiului, de vreme ce un studiu mic are aceeași greutate cu un studiu mare. De asemenea, *Nivelul de Evidență* pentru eficacitate nu trebuie confundat cu *Nivelul de Eficacitate Clinică*, care depinde de efectul farmacodinamic net al substanțelor și de posibilele efecte adverse. De exemplu, o strategie de tratament cu rezultate mai bune dar cu un singur trial randomizat este desemnată cu B sau C spre deosebire de un tratament cu rezultate mai slabe și efecte adverse majore dar care a fost evaluate în mai multe trialuri deci va fi desemnat cu A.

Așadar *Gradul de Recomandare* (Tabelul 9) a fost bazat pe *Nivelul de Eficacitate Clinică* care este așteptat de la procedura terapeutică.

Nici un grad de recomandare nu este alocat pentru medicamente care sunt disponibile numai pentru pacienții încadrați într-un trial clinic. Statusul de aprobare specific fiecărei țări și eticheta fiecărui compus este evidențiată în tabelul 11.

Măsuri generale

Măsurile generale includ strategii terapeutice ce limitează impactul negativ al unor circumstanțe externe asupra pacienților cu HTP. Ca și pentru alte condiții clinice, aceste recomandări nu au fost testate științific, indicarea acestora bazându-se pe opinia experților.

Gradul recomandării = IIa; Nivelul de Evidență = C.

Activitatea fizică – Nu este clar dacă activitatea fizică poate avea un impact negativ asupra evoluției HTP. Totuși simptomele potențial periculoase ca dispneea severă, sincopa sau durerea toracică, trebuie să fi evitate. Activitatea fizică trebuie menținută la un nivel asimptomatic pentru a menține condiționarea adecvată a musculaturii scheletice. Activitatea fizică după mese și la temperaturi extreme trebuie evitată. Ajustarea adecvată a activității fizice zilnice poate să îmbunătățească calitatea vieții și să reducă frecvența simptomelor.

Călătoriile și altitudinea. Hipoxia poate să agraveze vasoconstricția pulmonară și este recomandat să se evite expunerea la hipoxia hipobarică care apare la altitudini între 1500 și 2000m. Aeronavele comerciale sunt presurizate la o altitudine echivalentă între 1600 – 2500m și terapia cu oxigen suplimentar la pacienții cu HTP este recomandată. Înainte de planificarea călătoriei trebuie căutate informații referitoare la locația clinicilor cu experiență în HTP.

Prevenirea infecțiilor. Pacienții cu HTP sunt susceptibili la dezvoltarea pneumoniei care este cauza de deces în 7 % din cazuri. Infecțiile pulmonare sunt prost tolerate și trebuie recunoscute și tratate prompt. Se recomandă vaccinarea împotriva virusului gripal și pneumoniei cu pneumococ. Orice febră persistentă la pacienții tratați cu epoprostenol în perfuzie continuă cu cateter întevinos trebuie să ridice suspiciunea unei infecții la nivelul cateterului.

*Sarcina, terapia anticoncepțională și terapia cu estrogeni postmenopauză*¹⁰⁰ - Sarcina și nașterea la pacientele cu HTP se însoțește de un risc crescut de deteriorare și deces^{101,102}. Chiar dacă sarcini cu final fericit au fost semnalate la pacientele cu HTP idiopatică¹⁰³ se recomandă folosirea unei metode anticonceptionale adecvate la pacientele fertile cu HTP. Există un consens între ghidurile Colegiului American de Cardiologie și Societății Europene de Cardiologie care recomandă ca sarcina să fie evitată sau întreruptă la pacientele cu afecțiuni congenitale cianogene cardiace, cu HTP sau sindrom Eisenmenger. Consensusul experților ESC privind managementul bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii recunoaște că boala vasculară severă pulmonară are o mortalitatea de 30-50%.¹⁰⁴ Totuși, nu există un acord între specialiști privind modalitatea optimă a terapiei anticoncepționale. Terapia contraceptivă hormonală este marcată de o creștere îngrijorătoare a activității procoagulante. Totuși sunt disponibile tratamente hormonale cu un nivel scăzut de estrogeni și tratamentul concomitent cu anticoagulante orale poate să limiteze riscul asociat acestor agenți. De asemenea studii recente cu un număr mare de pacienți au eșuat în a evidenția o legătură între tratamentul contraceptiv și dezvoltarea ulterioară a HTP.¹⁰⁵ Unii experți recomandă folosirea preparatelor fără estrogeni sau sterilizarea chirurgicală sau mijloacele de barieră. Nu este clar dacă terapia cu estrogeni postmenopauză este recomandată sau nu. Probabil că este recomandată în cazul simptomelor de menopauză intolerabile și în conjuncție cu anticoagularea.

Nivelul hemoglobinei - Pacienții cu HTP sunt foarte sensibili la scăderea nivelului hemoglobinei. Orice grad de anemie ușoară trebuie să fie prompt tratată. Pe de altă parte, pacienții cu hipoxie cronică cum ar fi cei cu șunturi dreapta-stânga, tind să dezvolte eritrocitoză însoțită de creșterea nivelului hematocritului. În aceste circumstanțe, flebotomiile sunt indicate (vezi secțiunea privind Sindromul Eisenmenger) dacă hematocritul este peste 65% în cazul pacienților simptomatici (dureri de cap, confuzie), pentru a reduce efectele adverse ale hipervâscozității.¹⁰⁶

Medicații concomitente – Este necesar a se evita medicamentele care interferă cu medicația anticoagulantă sau care cresc riscul sângerărilor gastro-intestinale. Chiar dacă antiinflamatoarele nonsteroidiene nu sunt asociate cu HTP¹⁰⁵, folosirea acestora poate să scadă filtrarea glomerulară la pacienții cu debit cardiac scăzut și azotemie prerenală. Medicația anorexigenă care a fost asociată cu HTP nu mai este disponibilă pe piață. Efectele secundare ale unor generații noi de anorexigene dependente de serotonină nu sunt cunoscute, dar nu există rapoarte ale unei afectări vasculare pulmonare până în prezent. Eficacitatea tratamentului cu IEC sau beta blocante pentru insuficiența cardiacă cronică biventriculară nu a fost confirmată și la pacienții cu HTP¹⁰⁷. De asemenea, folosirea empirică a acestor tratamente chiar cu doze mici poate să provoace efecte adverse severe ca hipotensiune sau insuficiența cardiacă dreaptă, folosirea lor fiind descurajată.

Asistența psihologică - Pacienții cu HTP au o speranță de viață medie de 40 de ani și limitarea capacității de efort poate să influențeze considerabil stilul lor de viață. În plus, informații privind severitatea bolii pot fi obținute din multiple surse non-profesionale. Astfel de surse pot să nu fie recente sau pot fi confuze sau insuficient de explicite. Din acest motiv mulți pacienți cu HTP sunt afectați de grade variate de anxietate și/sau depresie care pot avea un efect profund asupra calității vieții. Rolul expertului în domeniul HTP este important în suportul pacientului cu informații adecvate, inclusiv în comunicarea veștilor proaste¹⁰⁸ și consultarea cu psihologul sau psihiatrul. De asemenea, grupurile de suport pentru pacienți și familiile lor coordonate de psihologi sau psihiatri sunt folosite pentru a crește înțelegerea și acceptarea unor astfel de condiții.¹⁰⁹

Chirurgia de elecție - Chiar dacă studiile referitoare la chirurgia planificată nu există, este de așteptat ca riscul chirurgical să fie ridicat la această categorie de pacienți. În plus, riscul ar trebui să crească în funcție de clasa funcțională NYHA și în cazul chirurgiei toracice și abdominale. Nu este clar ce tip de anestezie să fie recomandată, dar probabil că anestezia epidurală este mai bine tolerată decât anestezia generală. Anestezia generală ar trebui efectuată de anesteziști cu experiență, cu suportul unui expert în HTP care să decidă tratamentul cel mai eficient în cazul apariției de complicații. Pacienții în tratament cu epoprostenol i.v. sau treprostinal subcutanat ar trebui să aibă mai puține probleme decât pacienții cu tratament oral sau inhalator. Aceștia ar putea suferi din cauza dificultăților în administrarea tratamentului cum ar fi anestezia generală sau ventilația asistată. În cazul în care se întrevede o perioadă lungă de retragere a tratamentului (mai mult de 12-24 de ore), se recomandă să se administreze temporar tratament intravenos, ulterior revenindu-se la tratamentul oral. Tratamentul anticoagulant ar trebui întrerupt pentru o perioadă scurtă de timp și profilaxia tromboflebitei venoase profunde se va efectua obligatoriu.

Tratament farmacologic

Tratamentul anticoagulant oral

Rațiunea utilizării tratamentului anticoagulant oral pentru tratamentul pacienților cu HTP are la bază prezența factorilor de risc tradiționali pentru tromboembolismul venos ca: insuficiența cardiacă și stilul de viață sedentar precum și evidențierea predispoziției pentru trombofilie^{41,42} și a modificărilor trombotice în microcirculația pulmonară^{5,6} și în arterele elastice pulmonare.¹¹⁰

Demonstrarea efectului favorabil al terapiei anticoagulante orale în cazul HTP idiopatică și HTP asociată cu medicația anorexigenă are la bază analiza retrospectivă a studiilor unicentru^{79,111,112}. Designul acestor studii nu a fost randomizat și doar HTPI și HTP asociată substanțelor anorexigene au fost incluse în aceste studii.

INR-ul țintă în cazul HTPI a variat între 1,5 – 2,5 în centrele din America de Nord și între 2,0 – 3,0 în centrele din Europa.

Dovezile care susțin anticoagularea la pacienții cu HTPI pot fi extrapolate și la alți pacienți cu HTP având în vedere raportul risc/beneficiu.

De exemplu, se consideră că riscul de hemoragie gastro-intestinală este mai mare la pacienții cu HTP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv. Pacienții cu HTP asociată cu boli cardiace congenitale cu șunt intracardiac au un risc crescut de hemoptizie precum și de embolii paroxistice pulmonare și tromboze de vene cerebrale²⁷. Pacienții cu hipertensiune porto-pulmonară au un risc crescut de hemoragii gastro-intestinale datorită prezenței varicelor și a trombocitopeniei. Pacienții cu HTP care primesc terapie cronică cu epoprostenol i.v. vor fi anticoagulați în absența contraindicațiilor, datorită riscului adițional de tromboză asociat cu prezența cateterului.

În trialurile randomizate recente, anticoagulantele orale au fost administrate în 51-86% din cazuri. Interesant, cea mai mare prevalență a utilizării terapiei anticoagulante a fost prezentă în trialurile cu pacienți cu HPTI aflați în clasele III-IV NYHA, în timp ce cea mai mică prevalență a fost observată în trialurile care au inclus pacienți cu sclerodermie.¹¹³ Trebuie subliniat faptul că nu există diferențe în ceea ce privește eficacitatea terapiei anticoagulante orale raportat la clasa funcțională sau la alte grade ale severității.

Grad de recomandare = Iia ; Nivel de evidență = C pentru HTPI. Grad de recomandare = Iib; Nivel de evidență = C pentru alte HTP

Diuretice

Pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă decompensată fac retenție de fluide, care crește presiunea venoasă centrală, produce congestia organelor abdominale, edeme periferice și, în cazuri avansate, ascita. Tratamentul adecvat diuretic în cazul insuficienței cardiace drepte aduce beneficii evidente simptomatice și clinice la pacienții cu HTP, chiar dacă încă lipsesc trialurile clinice randomizate în acest sens. În cele mai recente trialuri clinice randomizate privind tratamentele țintă, 49-70% din pacienți au fost tratați cu diuretice. Totuși, lipsa trialurilor cu clase specifice de diuretice la pacienții cu HTP, precum și variabilitatea individuală a răspunsului, lasă alegerea tipului și dozei adecvate de diuretic la alegerea clinicianului, în funcție de experiența acestuia. Electroliții serici precum și funcția renală trebuie monitorizate în cazul terapiei diuretice la acești pacienți.

Grad de recomandare = I; Nivel de evidență =

C

Oxigen

Cei mai mulți pacienți cu HTP (cu excepția celor care au boli cardiace congenitale) prezintă doar nivele reduse de hipoxemie în repaus. Mecanismul fiziopatologic în acest caz are la bază un nivel scăzut al saturației O₂ mixtă venoasă, datorită debitului mic cardiac, și doar alterări minime ale raportului ventilație/perfuzie. La pacienții cu hipoxemie marcată, aceasta poate fi datorată deschiderii secundare a unei foramen ovale patent. La pacienții cu HTP asociată cu boli cardiace congenitale, hipoxemia este legată de inversarea șuntului stângadrea, și este refractară la administrarea de oxigen.

Nu există date consistente referitoare la efectul pe termen lung al terapiei cu oxigen la pacienții cu HTP. Deși a fost observată o ameliorare a nivelelor presionale pulmonare prin suplimentarea cu O₂ în cantități reduse la pacienții cu HTP, acest lucru nu a fost confirmat prin studii controlate. Totuși, este general acceptat faptul că saturația O₂ trebuie menținută în permanență la valori mai mari de 90%. Controverse și mai mari sunt legate de utilizarea O₂ în cazul HTP asociată cu șunt cardiac. De fapt, într-un studiu controlat la pacienții cu sindrom Eisenmenger, s-a demonstrat că terapia nocturnă cu O₂ nu are nici un efect pe parametri hematologici, calitatea vieții sau supraviețuire¹¹⁴. În orice caz, efectul terapiei continue cu O₂ în aceste cazuri nu este cunoscut.

Grad de recomandare = Ila; Nivel de evidență =

C

Digitala și dobutamina

Deoarece scăderea contractilității miocardice pare să fie unul din evenimentele primare în progresia insuficienței cardiace drepte, au fost luați în calcul agenții inotropi pentru tratamentul acestei condiții. Administrarea pe perioade scurte de digoxina i.v. în HTPI produce o creștere modestă a debitului cardiac, însoțită de scăderea semnificativă a nivelului de catecolamine serice¹¹⁵; totuși nu există dovezi ale beneficiului utilizării pe termen lung. Utilizarea digoxinei la pacienții cu HTP se bazează în primul rând pe judecata clinicianului și mai puțin pe dovezi științifice ale eficacității. Digitala poate fi utilizată în rarele cazuri de HTP cu fibrilație atrială sau flutter atrial, pentru a controla frecvența ventriculară. Digoxina a fost utilizată la 18-53% din pacienții HTP înrolați în trialuri clinice randomizate recente. Pacienții cu HTP în stadii terminale sunt tratați cu dobutamină i.v. în cele mai multe centre specializate¹¹⁶. Cel mai adesea acest tratament are ca rezultat o ameliorare clinică care persistă pentru o perioadă variabilă de timp, la fel ca în cazul insuficienței cardiace.

Grad de recomandare = Iib; Nivel de evidență =

C

Blocante ale canalelor de calciu

Demonstrarea hipertrofiei tunicii medii a arterelor pulmonare mici precum și reducerea RVP prin folosirea vasodilatatoarelor l-a făcut pe Paul Wood, în urmă cu mulți ani³⁴, să elaboreze ipoteza vasoconstricției ca bază a înțelegerii patogenezei și fiziopatologiei HTPI. Acum este clar că la o minoritate din pacienții cu HTPI se poate obține o reducere clinic semnificativă a presiunii arteriale pulmonare prin utilizarea terapiei vasodilatatoare precum BCC.

Efectele favorabile clinice și prognostice la pacienți "vasoreactivi" tratați cu BCC (vezi capitolul Diagnostic și evaluare pentru definirea răspunsului pozitiv vasoreactiv acut) pentru HTPI, au fost puse în evidență prin studii unicentrice, non-randomizate și necontrolate^{81,79,92,117}. În aceste studii, grupul control consta din pacienți non-vasoreactivi care au prognostic mai prost "per se" în comparație cu pacienții vasoreactivi⁹². Totuși, nu există evidențe clare pentru această ipoteză și nu ar fi etic să nu fie administrată o terapie cu doze crescute de BCC la un pacient la care s-a obținut reducerea consistentă a presiunii în artera pulmonară prin testare farmacologică, și să se opteze pentru terapia placebo la acești subiecți.⁹⁸

BCC utilizați în diverse studii au fost nifedipina și diltiazem-ul, alegerea fiind dictată de frecvența cardiacă de repaus (pacient cu bradicardie relativă – nifedipina, tahicardie relativă – diltiazem). Dozele de BCC dovedite a fi eficiente în HTPI sunt relativ mari (ex. 120-240 mg/zi pentru nifedipina și 240-720mg /zi pentru diltiazem)⁷⁹. Este indicat ca în cazul pacienților vasoreactivi să se înceapă cu doze reduse ex. 30mg nifedipina SR de 2 ori/zi sau 60mg de diltiazem de 3 ori/zi, și să se crească dozele progresiv în săptămânile următoare până la nivelele maxime tolerate. Factorii limitanți pentru creșterea dozelor sunt reprezentați de hipotensiunea sistemică și de edemele membrelor inferioare. În unele cazuri, asocierea digoxinei și/sau diureticelor poate reduce din efectele adverse ale BCC¹¹⁹. Nu există rapoarte privind eficacitatea, tolerabilitatea și dozele eficiente ale noii generații de BCC precum amlodipina, felodipina.

După cum a fost menționat anterior (Diagnostic și evaluare) în general aproximativ 10-15% din HTPI îndeplinesc criteriile pentru răspuns acut pozitiv vasoreactiv și doar jumătate din aceștia vor fi avea beneficiu clinic și hemodinamic prin terapia de durată cu BCC. Este acceptat faptul că doar în aceste cazuri se poate folosi monoterapia cu BCC.

Utilitatea testării vasoreactivității acute și tratamentul de lungă durată cu BCC la pacienții cu HTP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv sau boli cardiace congenitale este mai puțin clară în comparație cu HTPI^{81,86}. Totuși, experții sugerează ca și în aceste cazuri să se facă testare pentru vasoreactivitatea acută și să se trateze cu atenție pacienții vasoreactivi cu BCC orale, monitorizând atât eficacitatea, cât și siguranța tratamentului în cazul acestei terapii.

Rezultate favorabile prin administrarea de lungă durată a unor doze crescute de BCC au fost demonstrate și la copiii cu HTPI.¹¹⁸

Grad de recomandare = I, Nivel de evidență = C pentru HTPI. Grad de recomandare = Iib, Nivel de evidență = C pentru alte condiții HTP

Prostaciline sintetice și analogi de prostaciline

Prostacilinele sunt produse în principal de celulele endoteliale și produc vasodilatația potentă a tuturor paturilor vasculare studiate. Acest compus este cel mai potent inhibitor endogen al agregării plachetare și are și un efect citoprotectiv și antiproliferativ¹²⁰. O dereglare a căii metabolice de sinteză a prostacilinei a fost menționată la pacienții cu HTP susținută prin existența unor nivele scăzute ale expresiei prostacilin sintetazei în arterele pulmonare și a metaboliților urinari ai prostacilinei.¹³ Deși nu este clar dacă această anomalie a căii metabolice a prostacilinei are un rol cauzal sau este doar o consecință a

HTP, ea reprezintă totuși un argument convingător pentru utilizarea terapeutică a prostaciclinoi la pacienții cu HTP. Inițial, utilizarea clinică a prostaciclinoi (ex. epoprostenol), a avut la bază efectele sale vasodilatatoare pe circulația pulmonară, demonstrate în trialuri de scurtă durată, iar acest efect acut se utilizează curent pentru testarea vasoreactivității circulației pulmonare. Pe de altă parte, chiar și pacienții care nu manifestă vasodilație acută la epoprostenol beneficiază atât clinic cât și hemodinamic de pe urma tratamentului cronic¹²¹. De fapt, tratamentul de lungă durată cu epoprostenol i.v. reduce RVP la valori inferioare celor obținute la testele de vasoreactivitate acută.⁸⁴ Ipotezele care explică aceste rezultate se bazează pe efectul inhibitor al prostaciclinoi pe creșterea și remodelarea vasculară, care facilitează restaurarea parțială a funcțiilor alterate a microcirculației pulmonare. Totuși, mecanismul de acțiune exact al prostaciclinoi în HTP este parțial elucidat și pare cel mai probabil a fi multifactorial. Poate include relaxarea musculaturii netede vasculare, inhibarea agregării plachetare, reglarea anomaliilor de agregare, dispersia plachetelor agregate, ameliorarea injuriilor celulelor endoteliale, inhibarea migrării și proliferării celulelor vasculare, ameliorarea clearance-ului pulmonar ET-1, efect inotrop direct, creșterea utilizării periferice a O₂ la nivelul musculaturii scheletice.¹³

Utilizarea clinică a prostaciclinoi la pacienții cu HTP a fost extinsă prin sinteza de analogi stabili care posedă proprietăți farmacocinetice diferite, dar care au efecte farmacodinamice similare din punct de vedere calitativ. Inițial a fost utilizat epoprostenolul care este o sare de sinteză a prostaciclinoi.

Epoprostenol – Epoprostenol-ul este disponibil ca un preparat stabil sub formă de pulbere, congelat, care trebuie dizolvat într-o soluție tampon alcalină (glicina) care permite infuzarea i.v. a preparatului. Epoprostenol-ul are un timp de înjumătățire în circulație de 3-5 minute, fiind rapid convertit în produși de degradare stabili sau metabolizi, este stabil la temperatura camerei doar aproximativ 8 ore; astfel se explică de ce trebuie administrat în perfuzie i.v. continuă printr-o pompă de infuzie folosind un cateter tunelizat permanent (Hickman). Epoprostenol-ul se menține rece folosind cuburi reci, care permit ca infuzia să fie schimbată zilnic. Folosirea cateterelor subcutanate cu rezervoare și ace transcutanate (pentru tratamente intermitente) nu este încurajată.

Eficacitatea administrării continue a epoprostenolului (prostaciclina sintetică) a fost testată în 3 studii non-oarbe, controlate clinic, la pacienți cu HTPI^{121,122} și la pacienți cu HTP asociată cu sclerodermie¹¹³, ale căror rezultate sunt sumarizate în Tabelul 12. Epoprostenol-ul ameliorează simptomele, capacitatea de efort și hemodinamica în ambele condiții clinice, și este singurul tratament care a arătat că ameliorează supraviețuirea la pacienții cu HTPI în studii controlate randomizate.

Recent, 2 marii studii pe pacienți cu HTPI tratați cu epoprostenol au fost raportate^{77,87}. Analizele au arătat că supraviețuirea a fost de 65 % la 3 ani și că aceasta a fost corelată cu severitatea la începutul studiului și cu răspunsul după 3 luni de tratament. Autorii sugerează că transplantul pulmonar poate să fie luat în discuție într-un subgrup de pacienți care au rămas în clasa funcțională III sau IV sau la aceia care nu au reușit să obțină o îmbunătățire semnificativă în capacitatea de efort și în hemodinamică după trei luni de terapie cu epoprostenol.

Terapia pe termen lung cu epoprostenol este inițiată la o doză de 2-4 ng/kg/min și crescută până la un nivel limitat de efectele adverse (hiperemie, cefalee, diaree sau dureri ale membrelor). Doza țintă pentru primele 2-4 săptămâni este de 10-15 ng/kg/min și apoi este necesară o creștere periodică a dozelor pentru a optimiza eficiența și pentru a menține rezultatele, datorită posibilei toleranțe la administrarea medicamentului. Doza optimă variază de la individ la individ aflându-se între 20-40 ng/kg/min dar strategia curentă de creștere a dozei variază între diferite centre. În două serii largi recente de pacienți tratați cu epoprostenol^{77,87} doza medie a fost între 21±7, respectiv 27±8 ng/kg/min.

Efectele adverse în timpul tratamentului cronic cu epoprostenol sunt frecvente și includ hiperemie facială, dureri mandibulare, diaree, cefalee, dureri de spate, dureri ale picioarelor, crampe abdominale, greață, și rareori hipotensiune. Incidența efectelor adverse poate să fie legată de cât de agresiv se realizează titrarea medicamentului. Doza de medicament poate să fie scăzută dacă intensitatea efectelor adverse este moderată sau severă. Reapariția efectelor adverse poate să fie experimentată după reluarea creșterii dozelor, dar de obicei intensitatea acestora este ușoară. În unele cazuri a fost descrisă și ascita secundară creșterii permeabilității membranei peritoneale datorită tratamentului cu epoprostenol. Efectele adverse secundare sistemului de eliberare a medicamentului sunt mult mai serioase și sunt în principiu reprezentate de malfuncția pompei, infecții cutanate locale, obstrucția cateterului și sepsis. În două studii mari au fost raportate o incidență a sepsisului^{77,87} de 0,14 și 0,19 episoade pe pacient și pe an și de 8 decese (2,8 %) din 340 de pacienți care au fost secundare infecțiilor cateterului. Infecțiile localizate pot să apară și ca mici infecții la nivelul cateterului, infecții în tunel și celulită. Foarte rar pot să apară pneumotorax și hemotorax secundar inserției cateterului venos. Întreruperea bruscă a infuziei cu epoprostenol trebuie a fi evitată, deoarece la unii pacienți acest lucru poate să fie urmat de un efect de rebound cu deteriorare simptomatică și chiar deces. Managementul pacienților aflați în tratament cronic cu epoprostenol necesită o infrastructură considerabilă care include asistente și medici cu experiență.

Chiar dacă trialurile clinice randomizate cu epoprostenol s-au făcut doar pentru HTPI și HTP asociat cu sclerodermie, rezultate favorabile au fost obținute și în studii necontrolate pe alte subseturi ca HTPI la copii¹¹⁸, lupus sistemic eritematos¹²³ și alte boli ale țesutului conjunctiv¹²⁴, HTP asociat cu boli cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta corectat sau nu^{124,125}, HTP porto-pulmonară^{124,126}, în HTP asociat cu boala Gaucher¹²⁷, și infecția HIV¹²⁸. Nu există consens între experți în legătură cu eficacitatea tratamentului cu epoprostenol la pacienții cu HTP cronică tromboembolică inoperabilă, chiar dacă s-au semnalat rezultate pozitive.¹²⁹

Epoprostenolul în Europa nu a fost înregistrat printr-o procedură centralizată a Uniunii Europene, dar este aprobat în diferite țări europene pentru HTPI în clasele NYHA III și IV. Epoprostenolul este aprobat de FDA în USA și Canada pentru HTPI și HTP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv pentru clasele III și IV NYHA.

Grad de recomandare I; nivel de evidență A pentru HTPI și HTP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv
Grad de recomandare IIa; nivel de evidență C pentru alte condiții asociate cu HTP.

Studiu	HTPI	HTPI	HTP asociat cu sclerodermie
Număr de pacienți	23	81	111
Durata (luni)	2	3	3
Clasa funcțională NYHA (%)			
II	9		5
III	65	75	78
IV	26	25	17
Etiologie (%) ^a			
HTPI	100	100	
Boli de țesut conjunctiv			100
Boli cardiace congenitale			
HIV			
Efectul tratamentului			
Test de mers 6 minute (m)	+45	+47	+94
Hemodinamica	Îmbunătățită	Îmbunătățită	Îmbunătățită
Evenimente clinice	Reduse	Reduse (crește supraviețuirea)	Nici o schimbare

^aSuma procentelor poate să nu întrunească 100%, prin rotunjire la cea mai apropiată unitate ; 0,5 a fost rotunjit la unitatea superioară.

Patru trialuri randomizate au fost efectuate pentru analogi de prostaciline (Tabelul 13).

Treprostinil- este o benzidenă triciclică, analog al epoprostenolului, cu stabilitate chimică, ce poate fi administrată la temperatura mediului într-o soluție fiziologică. Aceste caracteristici permit administrarea compusului atât iv cât și subcutanat. Administrarea subcutanată a treprostinilului se realizează prin pompe de microinfuzie și mici catetere subcutanate, similare cu cele utilizate pentru administrarea insulinei la diabetici. În acest caz problemele legate de o linie venoasă centrală permanentă, ca infecțiile, sunt evitate și managementul sistemului este mai simplu.

Efectele administrării continue subcutanate de treprostinil în HTP au fost studiate în cel mai mare trial controlat randomizat pentru această condiție și a arătat ameliorarea capacității de efort, a hemodinamicii și a evenimentelor clinice¹³⁰. Cea mai importantă ameliorare a capacității de efort a fost semnalată la pacienții care erau cei mai afectați la începutul tratamentului și la subiecții care au putut tolera doze mai mari (doze mai mari de 13,8 ng/kg/min). Un studiu pilot controlat inițial, realizat pe 26 de pacienți cu HTP, a arătat ameliorarea capacității de efort la testul de mers de 6 minute și scăderea RVP.¹³¹

Durerea la locul de infuzie a fost cel mai frecvent efect advers al treprostinil, ducând la întreruperea tratamentului în 8% din cazuri și limitarea creșterii dozei la un alt procent de pacienți. Mortalitatea totală a fost de 3% și nu există diferențe notabile între grupurile tratate. Studii preliminare au arătat posibilitatea trecerii epoprostenol iv pe treprostinil subcutanat.¹³²

În 2002 FDA a aprobat utilizarea treprostinilului în HTP clasele NYHA II, III și IV

Grad de recomandare IIa; nivel de evidenta B pentru HTP

Sodium beraprost – este primul medicament stabil și activ oral dintre analogii de prostaciline; se absorbe rapid pe stomacul gol, concentrația maximă se atinge la 30 de minute și timpul de înjumătățire este de 35-40 de minute după o singură administrare orală.

Analogul activ oral de prostacilină beraprost a fost evaluat la pacienții cu HTP în 2 trialuri randomizate în Europa și USA⁷⁴ (Tabel 2). În primul studiu medicamentul a fost administrat oral de 4 ori pe zi in doza maximă

tolerată (doza medie de 80 μg de patru ori pe zi) și o creștere a capacității de efort a fost evidențiată numai la pacienții cu HTPI după 3 luni de tratament. În al doilea trial randomizat care a durat 12 luni, îmbunătățirea toleranței la efort a fost evidențiată la 3 și 6 luni dar nu și ulterior. Nu s-a demonstrat o ameliorare hemodinamică iar evenimentele clinice s-au redus numai la evaluarea de la 6 luni.

Beraprostul a fost aprobat în Japonia și Coreea de sud dar promovarea sa pare a se fi oprit în USA și Europa.

Grad de recomandare IIb; Nivel de evidență B pentru HTPI

Iloprost inhalator- Iloprostul este un analog chimic de prostacilină stabil, disponibil pentru administrare iv, orală și aerosoli. Terapia inhalatorie pentru HTP este un concept atractiv care are avantajul teoretic de a fi selectivă pentru circulația pulmonară. De fapt, fiindcă arterele pulmonare intraacinare sunt situate în vecinătatea unităților alveolare, este posibil prin depozitarea alveolară a acestor substanțe să existe o acțiune vasodilatatoare specifică. Este important ca particulele aerosolizate să fie suficient de mici (diametru de 3-5 μm) pentru a se depozita la nivel alveolar.

Dupa o singură inhalare a iloprostului se poate observa o reducere cu 10-20% a presiunii medii în artera pulmonară, efect cu o durată de 45-60 de minute¹³⁴. Această durată scurtă de acțiune necesită o dozare frecventă (între 6 până la 12 dozări zilnice) pentru a obține un efect persistent pe termen lung. Cu nebulizatoare cu jet durata fiecărei inhalații durează aproape 15 minute; cu dispozitive alternative cum ar fi nebulizatorul cu ultrasunete timpul de inhalare poate să fie redus aproape la 5 minute.

Iloprostul inhalator a fost evaluat într-un trial randomizat în care s-au administrat inhalații cu iloprost (de 6-9 ori câte 2,5- 5 μg/ inhalație , în medie 30μg pe zi) versus placebo la pacienții cu HTP și HTP cronică tromboembolică¹³⁵ (Tabelul 13). Studiul a evidențiat o creștere în capacitatea de efort și îmbunătățire a simptomelor, a RVP și a evenimentelor clinice numai la pacienții cu HTPI. De asemenea, iloprostul inhalator a fost bine tolerat ; tusea a apărut frecvent în grupul cu iloprost la fel ca cefaleea și hiperemia cutanată.

Un studiu nerandomizat efectuat pe 25 de pacienți cu HTPI pe o perioadă mai lungă de 1 an cu iloprost inhalator cu doze între 100-150μg zilnic a fost de asemenea

raportat¹³⁶: analiza datelor a arătat o creștere cu 85 de metri la testul de mers de 6 minute, o reducere cu 7 mmHg a presiunii arteriale pulmonare medii și o creștere a indexului cardiac cu 0,6 l/min/ m². Într-un studiu mic pe 8 pacienți cu HTP și fibroză pulmonară, administrarea de iloprost inhalator a determinat o vasodilatație pulmonară marcată cu menținerea schimbului de gaze și a tensiunii arteriale sistemice¹³⁷ arătând astfel un posibil beneficiu al acestei terapii în acest grup particular de pacienți.

Iloprost inhalator a fost aprobat de EMEA în Europa pentru clasa III NYHA în HTPI și în Australia și Noua Zeelandă pentru HTP arterială și HTP tromboembolică non-operabilă clasa III și IV NYHA.

Gradul recomandării=IIa; Nivelul de evidență=B

Iloprost intravenos – administrarea intravenoasă continuă de iloprost pare a fi la fel de eficientă ca epoprostenolul într-un studiu mic cu HTP tromboembolică^{138,139}. Iloprostul are avantajul de a fi stabil la temperatura camerei și nu trebuie să fie reconstituit și refrigerat.

Administrarea continuă de iloprost intravenos a fost aprobată în Noua Zeelandă pentru clasa III și IV NYHA în HTP.

Gradul recomandării=IIa; Nivelul de evidență=C pentru HTP

Tabel 13. Studii randomizate caz-control cu analogi de prostaciclina noi la pacienții cu HTP arterială

Studiu	Treprostinil ¹³⁰	Beraprost – EU ¹³³	Beraprost – SUA ⁷⁴	Iloprost ¹³⁵
Pacienți (nr.)	469	130	116	203
Cale de adm.	Subcutan	Oral	Oral	Inhalator
Durata (luni)	3	3	12	3
Clasa funcțională NYHA				
II	11	49	53	-
III	82	51	47	59
IV	7	-	-	41
Etiologie (%)				
HTPI	58	48	74	54
Boli de tesut conjunctiv	19	7	10	17
Boli cardiace congenitale	24	21	16	-
Trombembolism pulmonar cronic	-	-	-	28
HIV	-	7	-	-
HTP porto-portală	-	16	-	-
Efectul tratamentului				
Consumul maxim de O ₂	N/A	N/A	Tinde sa creasca	N/A
Test de mers de 6 minute (m)	16 ^b	25	31 ^{bc}	36
Hemodinamica	Îmbunătățire	Nemodificat	Nemodificat	Îmbunătățire ^d
Evenimente clinice	Reducere	Nemodificat	Reduce ^d	Reduce

^aSuma procentelor poate să nu întruiească 100%, prin rotunjire la cea mai apropiată unitate ; 0,5 a fost rotunjit la unitatea superioară.

^bModificarea medie

^cSemnificativ statistic la 3 și 6 luni

^dDoar îmbunătățirea rezistențelor vasculare în perioada pre-inhalatorie și o îmbunătățire mai consistentă a altor parametri în perioada post-inhalatorie

Antagoniști ai receptorilor de endotelină 1 (ERA)

Endotelina-1 (ET-1), peptid produs de celulele endoteliului vascular, se caracterizează prin proprietăți vasoconstrictoare puternice și de proliferare a fibrelor musculare.¹⁴ ET-1 se leagă de 2 tipuri de receptori (ET_A și ET_B): receptorii ET_A se găsesc în celulele musculare netede, în timp ce receptorii ET_B sunt localizați atât în celulele endoteliale, cât și în celulele musculare netede. Activarea receptorilor ET_A și ET_B în celulele musculare netede mediază efectele vasoconstrictoare și mitogene ale ET-1. Stimularea receptorilor endoteliali ET_B promovează clearance-ul ET-1 și activarea eliberării de NO și prostaciclina.

Activarea sistemului ET-1 a fost demonstrată atât în plasmă¹⁴⁰ cât și în țesutul pulmonar la pacienții cu HTP.¹⁴¹ Deși nu s-a stabilit cu exactitate în ce măsură creșterea nivelurilor plasmatice ale ET-1 reprezintă o cauză sau o consecință a HTP¹⁴⁰, studiile asupra expresiei tisulare a sistemului endotelinei susțin rolul important al ET-1 în patogeneza HTP.¹⁴

Evidențele activării sistemului endotelinei în HTP oferă o bază rațională pentru testarea antagoniștilor de ET-1 la pacienții cu HTP. Cea mai eficientă cale de antagonizare a sistemului ET-1 este utilizarea antagoniștilor care blochează fie receptorii ET_A, fie ambele tipuri de receptori (ET_A, ET_B).

În prezent trei antagoniști de endotelină au fost testați în trialuri randomizate placebo-control (Tabel 14).

Bosentan – Bosentan este un antagonist activ al receptorilor ET_A și ET_B și reprezintă prima moleculă sintetizată din această clasă de medicamente.¹⁴² Bosentanul a fost evaluat la pacienții cu HTP în două studii randomizate placebo-control, care au evidențiat îmbunătățirea capacității de efort, a clasei funcționale, a variabilelor hemodinamice și ecocardiografice Doppler, precum și răirirea episoadelor de agravare clinică.^{58,143,144} În cel mai mare studiu, BREATHE-1, pacienții au fost randomizați 1:1:1 pentru a primi placebo sau 62,5 mg bosentan de 2 ori pe zi, timp de 4 săptămâni, regim urmat de administrarea de 125 mg, versus 250 mg bosentan de 2 ori pe zi, minim 12 săptămâni. Deși ambele doze de bosentan au determinat un efect terapeutic semnificativ,

corectarea regimului placebo a demonstrat o îmbunătățire mai pronunțată la doza de 250 mg x 2/zi, față de cea de 125 mg x 2 /zi (+ 54 m, respectiv + 35 m la testul de mers de 6 minute). Totuși, nu s-a certificat o doză formală pentru eficacitatea răspunsului. Deși efecte terapeutice similare s-au obținut la pacienții cu HTP idiopatică sau HTP asociată cu sclerodermie, bosentan-ul a îmbunătățit distanța de mers la pacienții cu HTP idiopatică (+ 46 m, versus -5 m în grupul placebo), în timp ce la pacienții cu sclerodermie a prevenit deteriorarea distanței de mers (+ 3m bosentan, versus -40 m în grupul placebo). Creșterea transaminazelor hepatice a apărut la 10% din subiecți, efectul a fost dependent de doză și reversibil după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Anomaliile funcției hepatice au fost mai frecvente și mai severe în grupul celor cu 250mg x 2/zi bosentan, iar scăderea nivelului transaminazelor s-a observat la toate cazurile la care doza a fost redusă. Conform acestor rezultate, doza țintă terapeutică recomandată este de 125 mg x 2/zi. Cel mai probabil mecanism pentru modificarea funcției hepatice în timpul tratamentului cu bosentan este competiția dependentă de doză între bosentan și metabolizii săi cu excreția biliară a sărurilor biliare, rezultând retenția acestora, cu efect citotoxic asupra hepatocitelor.¹⁴⁵

Nouăzeci și nouă de pacienți au primit bosentan într-un studiu extins: pacienții și-au menținut îmbunătățirea distanței de mers timp de 6 luni, iar tratamentul pe termen lung, peste 1 an, s-a asociat cu îmbunătățirea parametrilor hemodinamici și clasa funcțională NYHA.¹⁴⁶

Tratamentul oral cu bosentan a fost propus recent ca terapie de tranziție la pacienții cu reacții adverse severe sau netolerabile sub tratament cu prostanoizi, inclusiv în caz de sepsis la epoprostenol i.v..¹⁴⁷

Un studiu deschis, nerandomizat, cu doză unică sau multiplă, a fost efectuat la copii cu vârsta între 4 și 17 ani, având HTP (BREATHE-3), pentru a evalua farmacocinetica, tolerabilitatea și eficacitatea bosentan-ului administrat oral. În acest studiu preliminar s-a observat o îmbunătățire hemodinamică după 12 săptămâni de tratament la 18 copii înrolați, atât cu bosentan în monoterapie, cât și în combinație cu epoprostenol.¹⁴⁸

Datorită potențialului de creștere a enzimelor hepatice, FDA a cerut efectuarea de teste ale funcției hepatice cel puțin o dată pe lună la pacienții în tratament cu bosentan. Și EMEA a recomandat monitorizarea funcției hepatice lunar, iar datele obținute au fost colectate într-un program accesibil pe Internet (TRAX). De asemenea, trebuie controlate regulat valorile hemoglobinei și hematocritului, întrucât tratamentul cu bosentan se poate asocia cu anemie, aceasta fiind de obicei ușoară. Retenția de fluide și edemele membrelor inferioare au fost, de asemenea, raportate la pacienții tratați cu bosentan. Atenție sporită trebuie acordată utilizării contracepției adecvate la

femeile aflate la vârsta fertilă, datorită potențialelor efecte teratogene ale bosentan-ului. În plus, bosentan-ul poate scădea eficacitatea tehnicilor de contracepție hormonală, astfel încât acestea nu trebuie utilizate ca singură metodă de contracepție. Există suspiciuni că antagoniștii de endotelină pot fi capabili să cauzeze atrofie testiculară și infertilitate masculină. Bărbații tineri ar trebui consiliați privind această posibilitate înaintea utilizării medicamentului.

Bosentan-ul a fost aprobat în SUA și Canada pentru utilizare la pacienți cu HTP și insuficiență cardiacă clasa funcțională III - IV NYHA. În Europa a fost aprobat de EMEA pentru pacienții în clasa III NYHA, cu specificarea că eficacitatea sa a fost demonstrată doar la pacienții cu HTP idiopatică și HTP din sclerodermie, fără fibroză pulmonară semnificativă.

Grad de recomandare = I; Nivel de evidență = A pentru pacienții în clasa III NYHA cu HTP idiopatică și HTP asociată cu sclerodermie, fără fibroza pulmonară semnificativă

Grad de recomandare = IIa; Nivel de evidență = B pentru pacienții în clasa IV NYHA cu HTP idiopatică și HTP asociată cu sclerodermie, fără fibroză pulmonară semnificativă

Sitaxsentan – Sitaxsentan este un antagonist selectiv al receptorilor ET_A, cu administrare orală. A fost evaluat la pacienții cu HTP într-un studiu randomizat pe 178 pacienți în clasa funcțională II-IV NYHA.⁷⁵ Etiologia cuprindea HTP idiopatică și HTP asociată cu boli de țesut conjunctiv sau boli cardiace congenitale. Pacienții au fost randomizați 1 : 1 : 1 cu placebo, sitaxsentan 100 mg sau sitaxsentan 300 mg administrat oral, o dată pe zi, timp de 12 săptămâni. Studiul a demonstrat îmbunătățirea capacității de efort, a hemodinamicii și evenimentelor clinice.⁷⁵ Incidența testelor funcționale hepatice anormale a fost de 0% pentru 100 mg și 9,5% pentru 300 mg sitaxsentan, reversibile în toate cazurile. Un studiu pilot adițional pe 20 pacienți a evidențiat rezultate similare.¹⁴⁹

Sitaxsentan poate determina creșterea timpului de trombină (PT) și a INR, prin inhibarea enzimei CYP2C9 P450, principala enzimă hepatică implicată în metabolizarea warfarinei. Această interacțiune poate fi remediată prin reducerea dozelor de warfarină, până la obținerea INR-ului dorit.

Un al doilea studiu randomizat cu sitaxsentan, placebo-control, se află în prezent în desfășurare pentru explorarea profilului de eficacitate și a reacțiilor adverse, în vederea aprobării de către Agențiile de control a medicamentelor. Momentan nu este gradată recomandarea pentru sitaxsentan, deoarece este accesibil doar pacienților înrolați în trialuri.

Grad de recomandare = nu este dat; Nivel de evidență = B

Tabel 14 – Studiile randomizate caz-control cu antagoniștii receptorilor de endotelină-1 la pacienții cu hipertensiune pulmonară arterială.

Studiul	Bosentan pilot	Bosentan pivot	Sitaxsentan
Pacienți (număr)	32	213	178
Calea de administrare	oral	oral	oral
Durata (luni)	3	4	3
Obiectiv primar	test mers 6 min	test mers 6 min	VO ₂ maxim
Clasa funcțională NYHA (%)			
II	-	-	33
III	100	91	66
IV	-	9	1

Etiologie (%) ^a			
IPAH	85	70	53
CTD	15	30	24
CHD	-	-	24
HIV	-	-	-
Efectul tratamentului			
VO ₂ maxim (% din valoarea prezisă)	N/A	N/A	+3% ^b
Test de mers de 6 minute (metri)	+76	+44	+34
Hemodinamica	îmbunătățire	N/A	îmbunătățire
Evenimente clinice	reduse	reduse	reduse ^c

CHD : boală cardiacă congenitală (șunturi congenitale sistemico-pulmonare); CTD: boală de țesut conjunctiv; IPAH: hipertensiune pulmonară arterială idiopatică ; N/A : date nedisponibile

^a suma procentelor poate să nu fie 100% datorită rotunjirii la unitatea cea mai apropiată, 0,5 este rotunjit la unitatea superioară

^b doar pentru doza de 300 mg

^c doar pentru doza de 100 mg

Ambrisertan – Ambrisentan este antagonist selectiv al receptorilor ET_A, activ, cu administrare orală. Până acum a fost evaluat într-un studiu dublu-orb de comparare a dozelor, pe 64 pacienți cu HTP. Rezultatele preliminare au evidențiat îmbunătățirea capacității de efort și a hemodinamicii, similar cu rezultatele obținute cu alți antagoniști ai receptorilor de endotelină.¹⁵⁰ Două trialuri randomizate, placebo-control, sunt în prezent în desfășurare, pentru explorarea profilului de siguranță și a efectelor adverse, în vederea obținerii aprobării de la Agențiile de control a medicamentelor. Recomandarea nu este gradată, deoarece medicamentul este accesibil doar pacienților înrolați în trialuri.

Grad de recomandare = nu este dat ; Nivel de evidență = C

Inhibitori ai fosfodiesterazei-5

Sildenafil – Sildenafil este inhibitor selectiv al fosfodiesterazei (PDE)-GMP_c tip 5, cu administrare orală. Efectul său farmacologic se produce prin creșterea concentrației intracelulare de GMP_c.¹⁵¹ Creșterea acestui nucleotid induce relaxare și efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare.¹⁵² PDE-5 se găsește selectiv, în cantități crescute, în circulația pulmonară,^{153,154} iar expresia și activitatea genei PDE-5 sunt crescute în HTP cronică.^{155,156} Astfel, este posibil ca sildenafil să aibă efect preponderent asupra vascularizației pulmonare.

Un număr de studii fără lot de control au raportat efectele favorabile ale administrării sildenafil în HTP¹⁵⁷⁻¹⁵⁹, HTP cronică tromboembolică¹⁶⁰ și HTP asociată cu fibroza pulmonară¹⁶¹. Medicamentul, administrat în doze între 25-75 mg, de trei ori pe zi, pare să îmbunătățească capacitatea de efort și parametrii hemodinamici cardiopulmonari. Aceste studii au raportat câteva reacții adverse minore (ex.: cefalee, congestie nazală, tulburări vizuale). Un studiu randomizat, cu design încrucișat, a fost de curând publicat: sildenafil 25-100 mg x 3 /zi, administrat la 22 pacienți, în clasa funcțională II-III NYHA, au îmbunătățit capacitatea de efort, după 6 săptămâni, evaluată prin protocolul Naughton (de la 475 ± 168 sec. timp de exercițiu la sfârșitul fazei placebo, la 686 ± 224 sec. la sfârșitul fazei de tratament cu sildenafil), precum și a parametrilor hemodinamici.¹⁵ Rezultatele unui studiu randomizat pivot, pe 278 pacienți, în clasa II-III NYHA, au fost recent prezentate la întrunirea Colegiului American al Medicilor Pneumologi, la sfârșitul lunii octombrie 2004. Datele arată că efectul mediu la testul de mers de 6 minute, între placebo și corecția ulterioară prin tratament este de aproximativ 45 m pentru 20, 40 și 80 mg sildenafil,

administrat de 3 ori pe zi. Toate dozele de sildenafil au redus PAP_m la 12 săptămâni cu 3-5 mm Hg. La momentul redactării acestui document, tratamentul cu sildenafil nu este încă aprobat de nici una dintre Agențiile de control a medicamentelor pentru tratamentul HTP.¹⁶² Tratamentul cu sildenafil trebuie luat în considerare la pacienții cu HTP, la care alte tratamente aprobate au eșuat sau nu pot fi administrate.

Grad de recomandare = I ; Nivel de evidență = A

Terapia combinată

Terapia combinată este o opțiune atractivă, ce se adresează multiplelor mecanisme fiziopatologice prezente în HTP. Terapia combinată se poate efectua prin inițierea simultană a tratamentului cu două sau mai multe medicamente sau prin adăugarea unui al doilea (sau al treilea) medicament, dacă tratamentul inițial nu este considerat suficient. Încă nu se cunoaște care dintre aceste strategii este alegerea cea mai bună.

Eficacitatea și siguranța inițierii simultane a tratamentului cu bosentan și epoprostenol a fost investigată la 33 pacienți cu HTP, în clasa funcțională III-IV NYHA, randomizați în două grupuri: epoprostenol + placebo, versus epoprostenol + bosentan (BREATHE-2). Îmbunătățirea hemodinamicii, a capacității de efort și clasei funcționale, a fost observată în ambele grupuri. Datele au evidențiat o îmbunătățire mai mare a parametrilor hemodinamici în grupul epoprostenol + bosentan, totuși nu semnificativă statistic.¹⁶³ O creștere a reacțiilor adverse s-a observat în grupul cu terapie combinată, față de grupul cu epoprostenol în uniterapie.

Alte trialuri randomizate sunt în desfășurare sau planificate pentru a evalua efectele asocierii de sildenafil la pacienții care primesc deja epoprostenol.

La pacienții cu HTP care se deteriorează în ciuda tratamentului cronic cu prostanoizi, adăugarea de bosentan¹⁶⁴ sau sildenafil¹⁶⁵ a îmbunătățit capacitatea de efort și parametrii hemodinamici pulmonari, într-un studiu fără lot de control.

Grad de recomandare = II b ; Nivel de evidență =

C

Proceduri intervenționale

Septostomie atrială cu balon (BAS)

Câteva observații clinice¹⁶⁷ și experimentale¹⁶⁶ au sugerat că un defect interatrial poate constitui un beneficiu în HTP severă. Prezența DSA permite un șunt dreapta-stânga care crește debitul sistemic și, deși scade saturația

sistemică în oxigen, se produce o creștere a transportului de oxigen în circulația sistemică. Mai mult, șuntul atrial va permite decompresia atriului drept și ventriculului drept, ameliorând semnele și simptomele insuficienței cardiace drepte.

Rolul septostomiei atriale cu balon în tratamentul pacienților cu HTP este încă incert, deoarece eficacitatea sa a fost raportată doar în studii mici sau prezentări de caz, totalizând aproximativ 120 cazuri publicate^{168,169}. În majoritatea cazurilor intervenția a fost efectuată la pacienții cu boală severă, ca punte paleativă către transplantul pulmonar, ceea ce explică rata de mortalitate a procedurii între 5-15%. În plus față de îmbunătățirea simptomatologiei și hemodinamicii, s-a evidențiat și o creștere a supraviețuirii în comparație cu grupul de control.⁷⁶ În prezent, septostomia atrială cu balon este indicată la pacienții în clasa III-IV NYHA, cu sincope recurente și / sau insuficiența cardiacă dreaptă, în ciuda tuturor tratamentelor medicale disponibile. Septostomia este utilizată atât ca punte paleativă către transplantul pulmonar, cât și ca modalitate unică de tratament, când ale opțiuni nu sunt accesibile.¹⁶⁹ Septostomia atrială cu balon ar trebui efectuată doar în centre cu experiență, pentru reducerea riscului procedural.

Grad de recomandare = II a ; Nivel de evidență = C

Transplantul pulmonar

Transplantul pulmonar sau cord-pulmon a fost evaluat doar în studii prospective, fără lot de control, având în vedere că trialurile randomizate placebo-control nu sunt considerate etice în absența alternativelor de tratament.¹⁶⁹

Supraviețuirea la 3-5 ani după transplant pulmonar sau cord-pulmon este de aproximativ 55%, respectiv 45%.¹⁷⁰

S-au efectuat atât transplant pulmonar unilateral, cât și bilateral, în HTP idiopatică, operațiile fiind combinate cu repararea defectelor cardiace în sindromul Eisenmenger. Rata de supraviețuire este similară între transplantul uni- sau bilateral și, dacă tehnica este fezabilă, ambele operații reprezintă o alternativă acceptabilă în majoritatea cazurilor de HTP. Totuși, multe centre de transplant preferă efectuarea transplantului pulmonar bilateral, în parte datorită faptului că apar mai puține complicații post-operatorii. La pacienții cu sindrom

Eisenmenger și la cei cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal, opțiunea transplantului cord-pulmon trebuie atent cântărită. În unele cazuri de defecte complexe și în defectele septale ventriculare s-a demonstrat o îmbunătățire a supraviețuirii în caz de transplant cord-pulmon.

Transplantul pulmonar sau cord-pulmon este indicat la pacienții cu HTP în clasa funcțională III-IV NYHA, cu simptomatologie refractară la tratamentul medical disponibil. Imposibilitatea estimării perioadei de așteptare și numărul mic de organe donate complică decizia privind momentul adecvat de înscriere pe lista de transplant.

Grad de recomandare = I ; Nivel de evidență = C

Algoritm de tratament

Algoritmul de tratament bazat pe gradul de recomandare și nivelul evidențelor derivă din studiile clinice și este prezentat în Figura 3.

Algoritmul este restrâns la pacienții în clasa funcțională III - IV NYHA, deoarece ei reprezintă populația dominantă a celor incluși în studiile randomizate.

Pentru pacienții în clasele I sau II NYHA sunt puține date disponibile, astfel că strategia adecvată urmează a fi determinată și validată prin studii specifice. În mod obișnuit, pacienții în clasele funcționale I și II NYHA ar trebui tratați cu terapie de fond și, dacă sunt vasoreactivi, cu blocante ale canalelor de calciu. În cazurile cu indicatori prognostici multipli favorabili (vezi secțiunea Evaluarea severității) este recomandată o strategie de 'așteptare și observație' sau includerea într-un trial randomizat.

Tratamente diferite au fost evaluate în principal în HTP idiopatică și HTP asociate cu sclerodermie sau utilizarea de anorexigene. Extrapolarea acestor recomandări la alte subgrupe de HTP trebuie făcută cu precauție (vezi secțiunea Condiții specifice).

Abordarea inițială recomandată după diagnosticarea HTP este adoptarea de măsuri generale și terapie de fond, ce include medicație anticoagulantă orală (dacă nu există contraindicații), diuretice în caz de retenție de fluide, suplimentarea oxigenului în caz de hipoxemie și digoxin în caz de insuficiență cardiacă dreaptă refractară și / sau aritmii supraventriculare.

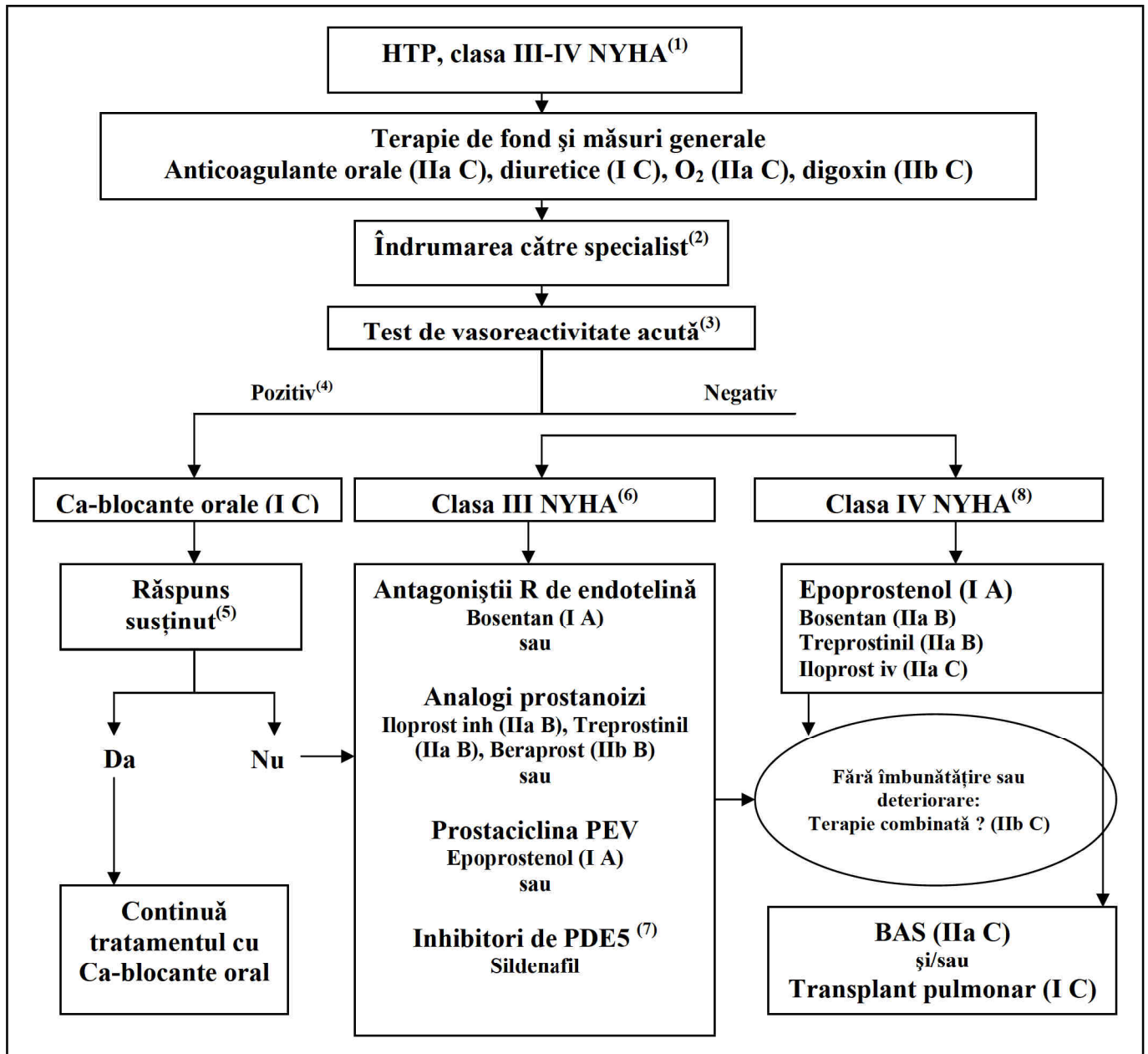


Fig.3 Algoritm de tratament bazat pe dovezi. (1) Algoritmul se adresează pacienților în clasa funcțională III-IV NYHA deoarece ei reprezintă cea mai mare categorie populațională inclusă în studii clinice. Pentru pacienții în clasa I-II NYHA sunt foarte puține date disponibile. Diferitele tratamente au fost evaluate în principal la pacienții cu HTP idiopatică sau asociată cu sclerodermie sau utilizarea de anorexigene. Extrapolarea acestor recomandări la alte subgrupuri de HTP trebuie făcută cu atenție. (2) Datorită complexităților testelor de vasoreactivitate acută și posibilităților terapeutice disponibile, se recomandă îndrumarea pacienților cu HTP către centre specializate. (3) testul de vasoreactivitate acută trebuie efectuat la toți pacienții cu HTP, chiar dacă răspunsul cel mai bun la test îl au pacienții cu HTP idiopatică și cei cu HTP asociată consumului de anorexigene. (4) Un răspuns pozitiv acut la vasodilatatoare se definește scăderea presiunii arteriale pulmonare medii cu cel puțin 10 mm Hg la ≤ 40 mm Hg, cu debit cardiac crescut sau nemodificat în timpul inhalării NO sau administrării i.v. de epoprosteol sau adenzină. (5) Răspunsul susținut la Ca-blocantele orale se definește prin menținerea pacientului în clasa funcțională I-II NYHA sau cu variabile hemodinamice aproape de normal, după câteva luni de tratament. (6) La pacienții în clasă funcțională III NYHA prima linie terapeutică poate include antagoniști ai receptorilor de endotelină, epoprostenol i.v. sau analogi prostanoizi. (7) La momentul redactării documentului, sildenafilul nu a fost aprobat de agențiile de monitorizare a medicamentelor pentru utilizarea în HTP. (8) Mulți experți consideră clasa funcțională IV NYHA ca o condiție instabilă ce trebuie tratată cu epoprostenol i.v. (îmbunătățirea supraviețuirii, experiență mondială și acțiune rapidă). Gradul recomandărilor e în concordanță cu Tabelele 4 și 5 ; inh=inhalator ; i.v.=intravenos PDE=fosfodiesteraza ; BAS=septostomie atrială cu balon ; R=receptori

Datorită complexității evaluării adiționale și opțiunilor terapeutice disponibile, se recomandă ca pacientul cu HTP să fie îndrumat către un centru de specialitate.

Testarea vasoreactivității acute ar trebui efectuată la toți pacienții cu HTP, deși pacienții cu HTP idiopatică sau asociată cu anorexigene cel mai probabil dezvoltă un răspuns pozitiv acut și vor beneficia de tratament cu antagoniști ai canalelor de calciu în doze mari.

Pacienții vasoreactivi, așa cum au fost definiți mai sus, ar trebui tratați cu doze maxim tolerate de blocați ai canalelor de calciu; menținerea răspunsului (definit ca variabile hemodinamice apropiate de normal și clasă funcțională I – II NYHA) trebuie confirmate după 3-6 luni de tratament.

Non-responderii la testarea vasoreactivității, aflați în clasă funcțională I – II NYHA vor continua terapia de fond sub strictă observație clinică.

Non-responderii la testarea vasoreactivității aflați în clasă funcțională III NYHA ar trebui considerați candidați la tratamentul cu un antagonist al receptorilor de endotelină (ERA) sau un prostanoid. În prezent, singurul antagonist al receptorilor de endotelină disponibil și aprobat este Bosentan-ul, cu administrare orală. Dintre prostanoizi, Treprostinil se administrează subcutanat și a fost aprobat în SUA; Iloprost, administrat prin aerosoli, a fost aprobat în Europa și Australia, în timp ce Beraprost este aprobat în Japonia și Coreea de Sud. Epoprostenol, administrat în perfuzie endovenoasă poate fi, de asemenea, utilizat la pacienții în clasă funcțională III NYHA care sunt refractari la ERA sau alți prostenoizi. Unii autori încă folosesc ca tratament de primă intenție poprostenol la pacienții în clasă funcțională III NYHA, datorită beneficiilor sale bine demonstrate asupra supraviețuirii.

Alegerea medicamentului potrivit depinde de o serie de factori, printre care aprobarea de utilizare, calea de administrare, profilul reacțiilor adverse, preferințele pacientului și experiența medicului.

Inhibitorul de fosfodiesterază-5, sildenafil, cu administrare orală, nu a fost încă aprobat pentru tratamentul HTP de către nici o agenție de monitorizare a medicamentelor, astfel că utilizarea sa este de luat în considerare la pacienții la care tratamentele aprobate nu sunt accesibile sau nu oferă un beneficiu.

Rolul acestui medicament va fi mai bine definit după evaluarea datelor din trialul randomizat pivot de către Agențiile de monitorizare a medicamentului.

Epoprostenol, administrat în perfuzie endovenoasă, aprobat în SUA și Europa, poate fi considerat ca tratament de primă linie la pacienții cu HTP idiopatică în clasă funcțională IV NYHA,

datorită beneficiului demonstrat pe supraviețuire la acest subset de pacienți.

Deși atât bosentan-ul, cât și treprostinil-ul sunt aprobate la pacienții în clasă funcțională IV NYHA, doar un număr mic de pacienți din această categorie au fost incluși în studii clinice cu respectivele medicamente. Mulți experți consideră aceste medicamente ca terapie de a doua linie la pacienții cu boală foarte severă. Deși nu s-au efectuat trialuri randomizate asupra administrării i.v. de Iloprost, acest analog de prostaciclina a fost aprobat în Noua Zeelandă.

Terapia combinată (ex : ERA + prostenoizi) poate fi luată în considerare la pacienții fără beneficiu sau cu deteriorare după tratament de prima linie, deși datele disponibile despre această strategie sunt limitate și încă neverificate. Nu au fost încă elaborate protocoale adecvate privind momentul inițierii tratamentului și doza adecvată pentru limitarea posibilelor reacții adverse.

Septostomia atrială cu balon și/sau transplantul pulmonar sunt indicate pacienților cu HTP refractară sau dacă tratamentul medical nu este accesibil. Aceste proceduri trebuie efectuate doar în centre experimentate.

Condiții specifice

HTP la copii

Incidență – Prevalența bolilor cardiace congenitale este mai mare la copii față de adulți și este necesară multă atenție pentru a recunoaște această importantă cauză de HTP. Spre deosebire de adulți, prevalența HTP legată de bolile de țesut conjunctiv, hipertensiune portală, infecție HIV, medicamente/toxice este mai scăzută în rândul copiilor. Deși persistența HTP a nou-născutului (PPHN) este de asemenea clasificată la HTP, istoria sa naturală și tratamentul sunt diferite de alte forme de HTP pentru a justifica excluderea sa de la discuțiile ulterioare. PPHN este de obicei tranzitorie,^{171,172} copiii fie se recuperează complet, fără să necesite tratament medical cronic, fie mor în perioada neonatală, în ciuda intervențiilor terapeutice maxime.¹⁷³

Patogeneză – Nu au fost identificate diferențe clare între mecanismele implicate în dezvoltarea HTP la adulți și la copii. Totuși, PPHN poate prezenta unele mecanisme fiziopatologice specifice datorită persistenței caracteristicilor vasculare pulmonare fetale și persistenței foramen ovale¹⁷⁴. În plus, prevalența vasoreactivității acute este mai mare la copiii cu HTP idiopatică, sugerând că vasoconstricția poate fi mai semnificativă decât modificările vasculare obstructive fixe la acest subgrup de pacienți.^{79,118}

Modificări clinice și investigații – Manifestările clinice, diagnosticul pozitiv și datele prognostice au fost colectate predominant în populația adultă și deseori extrapolate în populația

pediatrică. Pe baza registrului NIH, s-a observat o mortalitate mai mare în rândul copiilor decât la adulți în lipsa tratamentului. Totuși, aceste date au fost colectate pe un număr mic de cazuri pediatrice și au precedat perioada actuală de accesibilitate la tratamente medicamentoase. Teoretic, ne-am putea aștepta ca și răspunsul la tratament să fie mai bun la copii, deoarece vascularizația se remodelează pe perioada creșterii copilului. Într-adevăr, tratamentele medicamentose noi par a avea succes crescut la copii față de adulți, dar evoluția bolii e mai puțin predictibilă.¹⁷⁵ Rămâne neclar de ce copiii se comportă diferit deși au același grad de HTP.

În ciuda faptului că sunt disponibile date de la un singur centru asupra strategiei diagnostice, copiii cu HTP severă urmează același plan de evaluare diagnostică descris la adulți (vezi mai sus).¹⁷⁶ Investigațiile includ măsurarea gazelor sanguine arteriale și saturația în oxigen, radiografia toracică, teste funcționale respiratorii și de stres, ecocardiografia, scintigrafia de ventilație și perfuzie, CT toracic, teste de hipercoagulabilitate și testare HIV; diagnosticul necesită confirmare prin cateterism cardiac drept.

Ca și la adulții cu HTP severă, testarea vasoreactivității pulmonare în timpul cateterismului cardiac drept include evaluarea răspunsului acut la un vasodilatator cu durată de acțiune scurtă, cum ar fi NO inhalator, epoprostenol i.v. sau adenoza i.v., pentru a determina dacă ar putea fi eficientă terapia cronică cu blocante ale canalelor de calciu. Prevalența vasoreactivității acute este mai mare la copii față de adulți și aceasta permite mai multor copii decât adulți să beneficieze de tratamentul cu BCC.^{79,118}

Tratament – Algoritmul terapeutic al copiilor care au HTP este similar cu cel folosit la adulți; totuși, sunt câteva particularități. De exemplu, la copiii responsivi la strategii specifice de tratament, răspunsul este mult mai bun decât cel observat la adulți. Dacă însă nu răspund la variantele de tratament, supraviețuirea este deseori mai scurtă decât la adulții cu boală severă.

Întrucât copiii cu HTP au deseori un pat vascular pulmonar mai reactiv decât adulții, orice infecție de tract respirator care perturbă echilibrul ventilație/perfuzie prin hipoxie alveolară poate reprezenta o catastrofă, dacă nu e tratată agresiv. Recomandăm spitalizarea copiilor cu pneumonie pentru inițierea tratamentului antibiotic, cu antipiretice administrate la creșterea temperaturii peste 101^o F (38^o C), pentru a minimaliza consecințele creșterii necesităților metabolice.

Încă nu s-a determinat eficacitatea anticoagularii cronice la copiii cu HTP, precum și profilul de siguranță risc/beneficiu. Totuși, abordarea actuală a experților este de a anticoagula copiii cu insuficiență cardiacă dreaptă.

Siguranța și eficacitatea blocanților canalelor de calciu se bazează pe răspunsul pacienților la testarea vasodilatatorie acută;

eficacitatea acestui tratament este similară la copii și adulți. Dozele optime utilizate sunt de obicei mai mari decât la adulți (vezi mai jos); copiii tolerează și par să aibă nevoie de doze mai mari per kilogram corp decât adulții.

Indicatorii clinici pentru terapia cu epoprostenol i.v. sunt aceiași la adulți și copii. Doza optimă nu este încă stabilită nici la copii, nici la adulți. La copii, doza de început este de 2 ng/kg/min, ca și la adulți, cu creșterea ulterioară a dozelor, dacă este necesar. Creșterea dozei este, de obicei, necesară în primele luni de la inițierea tratamentului. Deși doza medie pe an la adult este de 20-40 ng/kg/min, la copii această doză se apropie de 50-80 ng/kg/min, în special la copiii mici, iar doza variază considerabil de la pacient la pacient.

Beraprost administrat oral, iloprost inhalator și treprostinil subcutanat au fost utilizate în tratamentul copiilor cu HTP, cu rate variabile de succes. În practică, poate fi dificilă dozarea efectivă a iloprost-ului administrat inhalator, chiar și atunci când copilul cooperează bine, iar administrarea subcutanată de treprostinil poate fi prea dureroasă. Experiența sugerează că sunt necesare doze mai mari la copii, per kilogram corp, ca și la epoprostenolul administrat i.v..

Un studiu deschis, fără lot de control, a fost efectuat la copiii între 4-17 ani cu HTP (BREATHE-3) pentru a evalua farmacocinetica, tolerabilitatea și siguranța administrării orale de bosentan. În acest studiu preliminar s-a observat o îmbunătățire semnificativă la 18 copii înrolați după 12 săptămâni de tratament cu bosentan singur sau în combinație cu epoprostenol.¹⁷⁷

Utilizarea inhibitorilor de fosfodiesterază-5, precum sildenafilul, a fost descrisă și la copii, dar la un număr limitat de cazuri.¹⁷⁸

Hipertensiunea pulmonară arterială asociată cu sindrom Eisenmenger

Incidență – Vezi discuțiile de la sindromul Eisenmenger în secțiunea de clasificare a șunturilor sistemic-pulmonare.

Patogeneză – Sindromul Eisenmenger se definește ca un defect cardiac congenital care determină inițial un șunt stânga – dreapta care induce boala vasculară pulmonară severă și HTP, având ca rezultat inversarea șuntului.¹⁷⁹ Datorită șuntului inițial stânga – dreapta, expunerea circulației pulmonare la flux sanguin crescut poate determina boală vasculară pulmonară obstructivă și, când rezistențele pulmonare vasculare le depășesc pe cele sistemic șuntul este inversat.

Manifestări clinice și investigații – Majoritatea pacienților au toleranță scăzută la efort și dispnee de efort, dar aceste simptome sunt bine compensate pe perioada multor ani. Hemoptiziile pot apare prin ruptura arterelor bronșice dilatate. Întrucât pacienții cu saturația arterială a oxigenului scăzută prezintă anomalii ale hemostazei, există un risc mai

mare atât de sângerare, cât și de tromboză. Accidentele cerebro-vasculare pot apare ca rezultat al embolizărilor paradoxale, trombozei venoase a vaselor cerebrale sau hemoragiilor intracraniene. În plus, pacienții în această condiție au risc crescut de dezvoltare a abceselor cerebrale. Pacienții cu sindrom Eisenmenger pot prezenta sincope datorită debitului cardiac inadecvat sau, mai rar, datorită aritmiilor. Simptomele de insuficiență cardiacă apar când boala este mult avansată și sunt semne de prognostic sever. Supraviețuirea pacienților cu sindrom Eisenmenger este mai bună decât a celor cu HTP idiopatică sau legată de alte condiții asociate, aflați în clasă funcțională similară. Într-o serie de 100 pacienți propuși pentru transplant pulmonar, supraviețuirea pacienților care nu au primit transplant a fost de 97% la un an, 89% la 2 ani și 77% la 3 ani pentru pacienții cu sindrom Eisenmenger, în timp ce pentru pacienții cu HTP idiopatică supraviețuirea a fost de 77%, 69% și, respectiv 35%.¹⁸⁰

Tratament – Recomandările de tratament pentru sindromul Eisenmenger se bazează în principal pe experiența clinică a experților și nu pe trialuri randomizate caz-control.^{106,181} Flebotomia cu înlocuire izovolumică este indicată la pacienții cu simptome moderate sau severe de hipervâscozitate (ex.: cefalee, lipsa concentrării), prezente de obicei la un hematocrit de > 65%; nu ar trebui efectuată la pacienți asimptomatici sau ușor simptomatici, indiferent de valoarea hematocritului. Simptomele sunt de obicei ameliorate după îndepărtarea unei unități de sânge, întotdeauna cu înlocuire volumică egală cu dextroză sau ser fiziologic.¹⁰⁶ Flebotomiile n-ar trebui efectuate mai des de 2-3 pe an, pentru a evita depleția depozitelor de fier și producția de hematii cu deficit de fier, care cresc vâscozitatea sanguină. Diureticele pot fi folosite în caz de semne de insuficiență cardiacă dreaptă.

Utilizarea suplimentării de oxigen este o terapie controversată,¹⁸² utilă doar în cazurile în care produce o creștere semnificativă a saturației arteriale în oxigen și/sau îmbunătățirea stării clinice (componentă pulmonară restrictivă). În unele centre, pacienții cu sindrom Eisenmenger primesc tratament anticoagulant similar cu alți subiecți cu HTP, în absența contraindicațiilor. Alți autori sugerează evitarea acestui tratament care poate exacerba diateza hemoragică.¹⁸³

Din păcate, puține trialuri randomizate caz-control efectuate pentru evaluarea efectelor noilor tratamente medicamentoase la pacienții cu HTP au inclus și pacienți cu sindrom Eisenmenger.^{127,130,133} Una dintre cauze a fost aceea că deși evoluția sindromului Eisenmenger netratat este semnificativ mai proastă ca la populația sănătoasă, în majoritatea cazurilor boala are o progresie foarte lentă, făcând dificile studiile randomizate. Deși istoria naturală a HTP idiopatică și HTP asociată bolilor cardiace congenitale este foarte diferită, similaritățile histopatologice sugerează că tratamentul bazat pe

aceleași principii poate fi adecvat și eficient. Totuși eficacitatea noilor tratamente ar trebui testată riguros pentru stabilirea raportului risc-beneficiu.

Utilizarea de epoprostenol i.v. a evidențiat efecte favorabile asupra capacității de efort¹²⁵ și variabilelor hemodinamice; de asemenea efectele administrării de treprostinil subcutanat nu au fost diferite între pacienții cu HTP idiopatică și cei cu sindrom Eisenmenger.¹³² Un studiu randomizat caz-control privind eficacitatea bosentan-ului pe 65 pacienți cu sindrom Eisenmenger este în prezent în desfășurare (BREATHE-5).

Transplantul pulmonar cu repararea defectului cardiac sau transplantul cord-pulmon reprezintă opțiuni la pacienții cu markeri de prognostic sever (sincopă, insuficiență cardiacă dreaptă refractară, clasa funcțională III-IV NYHA sau hipoxemie severă). Datorită succesului relativ limitat al transplantului și supraviețuirii relativ rezonabile a pacienților tratați medical, se impune o selecție atentă a pacienților pentru indicația de transplant.

Hipertensiunea porto-pulmonară

Incidență – HTP reprezintă o binecunoscută complicație a bolilor hepatice cronice.^{184,185,186} Mai degrabă decât disfuncția hepatică în sine, hipertensiunea portală pare să fie factorul de risc determinant pentru dezvoltarea HTP, ducând la conceptul de hipertensiune porto-pulmonară.¹⁸⁵ Descrisă inițial de Mantz și Craige în 1951, hipertensiunea porto-pulmonară este relativ rară, astfel că a stârnit numeroase dezbateri dacă asociația este cauzală sau simplă coincidentă.^{185,187} Într-adevăr, incidența HTP la pacienții cu hipertensiune portală este mult mai mare decât incidența estimată a HTP idiopatică în populația generală. Un mare studiu retrospectiv realizat prin autopsii a arătat că HTP apare la 0,13% din toți pacienții neselectați autopsiați, față de 0,73% la pacienții cu ciroză și hipertensiune portală. Două studii prospective hemodinamice au evidențiat că 2% din pacienții cu ciroză și hipertensiune portală aveau HTP semnificativă. Două studii recente efectuate pe pacienți selectați pentru transplant hepatic au evidențiat o prevalență a HTP de 4% și, respectiv, 3,5%. Și studiul IPPHS a confirmat că ciroza reprezintă un factor de risc pentru HTP¹⁸⁸. Hipertensiunea portală nu este o cauză rară de HTP; proporția pacienților cu hipertensiune porto-pulmonară a fost de 8% în registrul NIH. Șunturile porto-sistemice chirurgicale cresc incidența HTP la pacienți cu hipertensiune portală; într-un studiu retrospectiv 65% din pacienții cu HTP aveau în antecedente un șunt chirurgical.¹⁸⁹ Aceste date sugerează clar că dezvoltarea HTP la pacienții cu hipertensiune portală este legată direct de dezvoltarea șunturilor porto-sistemice. Prezența bolii cronice de parenchim hepatic și severitatea acesteia nu se asociază cu creșterea riscului de HTP, atâta

timp cât această complicație poate apare și la pacienții cu hipertensiune portală extrahepatică.¹⁸⁹ De asemenea, gradul hipertensiunii portale estimat prin gradientul presional venos hepatic și modificările hemodinamice sistemice nu sunt asociate cu dezvoltarea HTP.¹⁸⁴ Doar evoluția îndelungată a hipertensiunii portale poate crește riscul de a dezvolta HTP.

Patogeneza – Mecanismul prin care hipertensiunea portală favorizează dezvoltarea HTP rămâne încă necunoscut.¹⁸⁵ Prezența șunturilor porto-sistemice pot permite substanțelor vasoconstrictoare și vasoproliferative, care în mod normal sunt metabolizate hepatic, să ajungă în circulația pulmonară. Serotonina, produsă de celulele enterocromafine ale intestinului, poate fi una dintre aceste substanțe. Modificările histopatologice din hipertensiunea porto-pulmonară sunt la fel cu cele observate în HTP idiopatică.¹⁹⁰

Manifestări clinice și investigații – Tabloul clinic al pacienților cu hipertensiune porto-pulmonară poate fi identic cu cel al HTP idiopatică sau poate include semne și simptome ale bolii hepatice.¹⁸⁵

Screening-ul ecocardiografic pentru detecția HTP la pacienții cu boli hepatice se impune în cazul pacienților simptomatici și / sau cu indicație de transplant hepatic. Cateterismul cardiac drept trebuie efectuat în toate cazurile cu presiune crescută în artera pulmonară pentru a clarifica modificările hemodinamice subiacente și pentru a defini implicațiile terapeutice și prognostice.

Din punct de vedere hemodinamic, prin comparație cu pacienții cu HTP idiopatică, pacienții cu hipertensiune porto-pulmonară au debitul cardiac semnificativ mai mare, precum și rezistențe vasculare sistemice și pulmonare semnificativ mai scăzute.¹⁹¹ Diagnosticul hipertensiunii portale cu un cateter Swan Ganz la momentul cateterismului cardiac drept necesită determinarea gradientului între presiunea între vena hepatică liberă și ocluzionată (sau gradientul presional venos hepatic) cu valori mai mari de 10 mmHg (normal < 5 mmHg).⁶⁷

Într-un studiu retrospectiv¹⁸⁵, pacienții cu hipertensiune porto-pulmonară au avut o supraviețuire mai bună decât pacienții cu HTP idiopatică, deși sunt încă dezbateri pe această temă.¹⁹²

Tratament – Tratamentul hipertensiunii pulmonare reprezintă încă o provocare, nefiind încă îndeajuns studiată. Suplimentarea oxigenului ar trebui utilizată pentru menținerea saturației arteriale a oxigenului la peste 90%. Tratamentul diuretic este indicat pentru controlul supraîncărcării volumice, edemelor și ascitei. Tratamentul anticoagulant nu a fost atent studiat la această populație și este probabil de evitat la pacienții cu disfuncție hepatică și trombocitopenie, precum și la pacienții cu risc crescut de sângerare prin varice gastro-esofagiene. În absența unui debit cardiac crescut și rezistențelor

vasculare pulmonare relativ joase, pacienților cu HTP ușoară-moderată ar trebui să li se testeze vasoreactivitatea acută în laboratorul de cateterism. Dacă acești pacienți demonstrează un răspuns acut favorabil la vasodilatatoare trebuie luată în considerare introducerea cu atenție a tratamentului cu blocante ale canalelor de calciu. Beta-blocantele, utilizate de obicei în tratamentul hipertensiunii portale și pentru reducerea riscului de sângerare variceală, pot fi prost tolerate în cazurile cu HTP asociată, datorită efectului inotrop negativ asupra miocardului ventriculului drept.

Există un număr mic de cazuri raportate privind utilizarea de epoprostenol i.v. pentru tratamentul hipertensiunii porto-pulmonare.^{188,193,194} Se pare că pacienții răspund la tratament într-o manieră similară cu cei cu HTP idiopatică. Totuși, s-a raportat o incidență crescută a ascitei și splenomegaliei în timpul tratamentului.¹⁹⁵

HTP semnificativă crește substanțial riscul asociat transplantului hepatic, astfel că HTP reprezintă o contraindicație dacă PAP medie este ≥ 35 mmHg și / sau RVP sunt ≥ 250 dynes.s.cm.¹⁹⁶ Uneori este posibilă reducerea valorilor PAP medie și RVP cu tratament agresiv, inclusiv utilizarea de epoprostenol, pentru acceptarea pe lista de transplant hepatic a unui pacient aflat la limită.¹⁹² În cazurile cu boală severă ce ar necesita transplant multiorgan, cum ar fi transplantul hepatic și pulmonar (sau cord-pulmon) riscul este considerat a fi foarte mare.¹⁹⁸

La unii pacienți pare să se producă o ameliorare a HTP după transplantul hepatic.¹⁹⁹ Aceasta se poate întâmpla la pacienții cu un debit cardiac relativ crescut pretransplant, care scade ulterior transplantului. La alți pacienți are loc agravarea HTP după transplantul hepatic. Uneori aceasta se produce datorită întreruperii epoprostenol i.v. post-transplant, care trebuie efectuată gradat, sub strictă observație.

Datorită potențialei hepatotoxicități, majoritatea experților ar recomanda evitarea antagoniștilor de endotelină, precum bosentan-ul, la această populație. În ciuda unei serii de cazuri cu rezultate favorabile, raportul risc-beneficiu al antagoniștilor receptorilor de endotelină trebuie atent evaluată la pacienții cu boală hepatică.

HTP asociată cu infecția HIV

Incidență – HTP reprezintă o complicație rară, dar binecunoscută a infecției HIV; peste 200 cazuri au fost raportate în literatură.^{19,200,201} Manifestările cardiovasculare neinfecțioase în infecția HIV, precum cardiomiopatia dilatativă, pericarditele lichidiene, endocardita trombotică non-bacteriană, ateroscleroza accelerată și HTP sunt frecvent detectate, ca rezultat al creșterii supraviețuirii acestei categorii de bolnavi și profilaxiei mai bune contra infecțiilor oportuniste.²⁰² Într-un studiu mare caz-contol, 3349 pacienți infectați cu HIV au fost urmăriți pe o perioadă de 5,5

ani, demonstrându-se o incidență cumulativă a HTP de 0,57%, cu incidență anuală de 0,1%.²⁰³

Patogeneza – Mecanismele dezvoltării HTP sunt necunoscute. Este incriminată acțiunea indirectă a HIV asupra mesagerilor secundari, precum citokine²⁰⁴, factori de creștere²⁰⁴ sau ET-1²⁰⁵, datorită absenței ADN-ului viral în celulele endoteliale pulmonare.^{204,205} Această ipoteză este susținută de prezența de celule inflamatorii perivasculare în HTP asociată HIV.^{207,208} În plus, poate fi invocată predispoziția genetică, deoarece această complicație afectează o minoritate de pacienți infectați HIV. Absența mutației BMPR-2 la un subset de 30 pacienți testați, cu HTP asociată HIV, sugerează că și alți factori de susceptibilitate sunt implicați.²⁰⁹

Manifestări clinice și investigații – HTP asociată HIV prezintă similarități clinice, hemodinamice și histologice cu HTP idiopatică și nu are legătură cu calea de transmitere a HIV și gradul imunopresiei²¹⁰. Pacienții cu HIV pot fi de asemenea infectați cu virusul hepatic B sau C și o boală hepatică concomitentă poate fi prezentă.

Screening-ul ecocardiografic pentru detecția pacienților cu HTP este necesar la pacienții simptomatici. Este necesară, de asemenea, excluderea atentă a altor cauze de HTP, cum ar fi bolile cordului stâng sau boli pulmonare parenchimatose.

Cateterismul cardiac drept se recomandă în toate cazurile cu HTP suspectată, pentru confirmarea diagnosticului, determinarea severității și excluderea bolilor cordului stâng.

Mortalitatea pacienților cu HTP asociată HIV este legată în principal de HTP și mai puțin de complicațiile infecției HIV.²¹⁰ HTP este un predictor independent de mortalitate la acești pacienți.²⁰³

Tratament – La pacienții cu HTP asociată HIV, opțiunile terapeutice sunt mai puțin stabilite față de alte forme de HTP. Anticoagularea orală este deseori contraindicată, datorită trombocitopeniei, lipsei complianței și potențialelor interacțiuni medicamentoase între warfarină și medicația HIV.

Testele de vasoreactivitate și efectele benefice pe termen lung ale blocantelor canalelor de calciu nu au fost raportate la acest subgrup de pacienți.

Un studiu deschis, fără lot de control, pe 6 pacienți cu HTP asociată HIV¹²⁸ sugerează că administrarea de epoprostenol în perfuzie endovenoasă poate fi eficientă în ameliorarea statusului hemodinamic și funcțional, până la 12 - 47 luni. Transplantul pulmonar nu se consideră indicat la această populație.

Rolul terapiei antiretrovirale în managementul HTP asociată HIV rămâne încă o necunoscută. Un efect benefic asupra hemodinamicii pulmonare a fost observat la pacienții tratați cu inhibitori ai revers –transcriptazei.²⁰³ Un singur caz cu îmbunătățirea hemodinamicii pe termen lung sub acest tratament asociat cu agenți vasodilatatori a fost

recent publicat.²¹¹ Un studiu monocentric pe 82 pacienți²⁰⁹ a evidențiat la analiza univariată că numărul celulelor CD4 (> 212 celule/mm³), terapia antiretrovirală combinată și utilizarea perfuziei cu epoprostenol s-au asociat cu îmbunătățirea supraviețuirii. La analiza multivariată, doar numărul de limfocite CD 4 a reprezentat un predictor independent al supraviețuirii, poate și datorită faptului că terapia antiretrovirală și cea cu epoprostenol au fost relativ legate în populația de studiu.

Recent, rezultate favorabile clinice și hemodinamice au fost raportate privind utilizarea bosentan-ului într-o serie de 16 pacienți cu HTP asociată HIV.²¹²

În concluzie, studii fără lot de control sugerează că HTP severă, asociată infecției HIV, poate răspunde favorabil la terapia antiretrovirală, epoprostenol și posibil bosentan. Totuși, epoprostenol-ul, antagoniștii de receptori ai endotelinei și inhibitori de fosfodiesterază-5 trebuie evaluate în trialuri randomizate caz-control.²¹³

HTP asociată cu boli de țesut conjunctiv

Incidență – HTP este o binecunoscută complicație a bolilor de țesut conjunctiv, precum scleroza sistemică²¹⁴, lupusul eritematos sistemic²¹⁵, boala mixtă de țesut conjunctiv²¹⁶ și, mai rar, în artrita reumatoidă, dermatopolimiozită și sindrom Sjogreen primar²¹⁷. La acești pacienți, HTP poate apare în asociere cu fibroza interstițială sau ca rezultat al proliferării vasculare, în absența unei boli semnificative de parenchim pulmonar sau hipoxie cronică. În plus, poate fi prezentă HTP venoasă din boala cordului stâng. Este esențială determinarea mecanismului activ, întrucât tratamentul poate fi diferit în funcție de procesul implicat.

Estimarea prevalenței HTP la pacienții cu boală mixtă de țesut conjunctiv este dificilă datorită lipsei unor date epidemiologice consistente. Prevalența estimată a HTP la acești pacienți este variabilă, în funcție de definirea HTP, metoda utilizată pentru estimarea PAP și tendința de preocupare privind studiul populației.⁴

Scleroza sistemică (sclerodermia), și în special varianta sa restrânsă definită ca sindrom CREST (calcificări, boala Raynaud, dismotilitate esofagiană, sclerodactilii și telangiectazii) reprezintă principala boală de țesut conjunctiv asociată cu HTP. Studiul HTP din registrul cu 722 pacienți cu scleroză sistemică, recent completat în UK, a evidențiat o prevalență a HTP de aproximativ 12%.²¹⁴ În altă serie de 930 pacienți cu scleroză sistemică, incidența cumulativă a fost de 13%.⁴⁹ Totuși într-o abordare la nivel populațional, prevalența HTP a fost de 2,6% în 3778 pacienți.²¹⁸ În registrul NIH, printre 236 cazuri de HTP neexplicate, 18 erau asociate cu boli de țesut conjunctiv (8%).⁴⁸ În câteva centre de HTP, > 10%

din pacienții cu HTP severă aveau boală de țesut conjunctiv, cel mai frecvent varianta CREST a sclerodermiei.

Patogeneză – Modificările histopatologice în HTP asociată cu boală de țesut conjunctiv sunt în general similare cu cele din HTP idiopatică. Mai mult, toate modificările patologice vasculare pulmonare au fost descrise la acești pacienți, inclusiv boala pulmonară venoocluzivă și hemangiomatoza capilară pulmonară. Mecanismele fiziopatologice ce conduc la apariția HTP la pacienții cu boală de țesut conjunctiv sunt încă necunoscute. Ar putea fi implicat un vasospasm pulmonar, cunoscut sub numele de fenomen Raynaud pulmonar. Prezența anticorpilor antinucleari, factorului reumatoid, Ig G și fracțiuni de complement depozitate în peretele vaselor pulmonare sugerează rolul unui mecanism imunologic.

Manifestări clinice și investigații – Comparativ cu pacienții cu HTP idiopatică, pacienții cu HTP asociată cu boală de țesut conjunctiv sunt în principal femei, mai vârstnice, cu debit cardiac semnificativ mai scăzut și tendință la supraviețuire relativ mai mică. În registrul din UK, timpul mediu dintre diagnosticul sclerozei sistemice și HTP a fost de 14 ani, această patologie înregistrându-se în jurul vârstei medii de 66 ani.

Simptomele și tabloul clinic este foarte asemănător cu cel al HTP idiopatică, ocazional pacienții fiind identificați cu boală de țesut conjunctiv prin teste – screening imunologice. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție este cel mai util test de excludere privind prezența sau absența fibrozei semnificative. Mortalitatea este mai mare decât în HTP idiopatică (49% la 1 an la cei cu boală avansată), iar predictorii prognostici sunt aceiași ca la HTP idiopatică (PAP, rezistența arterială pulmonară și indexul cardiac).

S-a sugerat că screening-ul ecocardiografic pentru detectarea HTP să se facă anual la pacienții asimptomatici cu sclerodermie⁴⁹ și doar în prezența simptomatologiei la celelalte boli de țesut conjunctiv. Screening-ul pacienților asimptomatici nu este în totalitate aprobat, întrucât nu există dovezi că tratamentele ar fi eficiente la acest subset de pacienți. În orice caz, detecția precoce a simptomatologiei legate de HTP trebuie prompt urmată de evaluarea completă ecocardiografică la orice pacient cu boală de țesut conjunctiv.

Ca și în alte forme de HTP, cateterismul cardiac drept este recomandat în toate cazurile de suspiciune de HTP, pentru confirmarea diagnosticului, determinarea severității și excluderea bolii cordului stâng.

Tratament – Tratamentul pacienților cu HTP asociată cu boală de țesut conjunctiv pare mai complex decât al HTP idiopatică. Terapia imunosupresivă pare eficientă doar la o minoritate de pacienți, de obicei suferind de alte afecțiuni decât sclerodermie.

Rata de vasoreactivitate acută și răspuns favorabil pe termen lung la tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu sunt mai scăzute în comparație cu HTP idiopatică. Nici raportul risc-beneficiu al anticoagulantelor orale nu este bine cunoscut.

Terapia cu epoprostenol în perfuzie endovenoasă a determinat creșterea capacității de efort, ameliorarea simptomatologiei și hemodinamicii, într-un trial randomizat cu pacienți suferind de sclerodermie, pe o perioadă de 3 luni.¹¹³ În acest studiu nu s-a evidențiat creșterea supraviețuirii. Unele analize retrospective au arătat că efectul epoprostenol i.v. asupra supraviețuirii pare a fi mai bun la pacienții cu HTP idiopatică decât la cei cu sclerodermie.^{218,220}

Administrarea subcutanată continuă de treprostinal a fost evaluată la un subgrup de 90 pacienți cu HTP și boală de țesut conjunctiv, inclusiv lupus eritematos sistemic, sclerodermie limitată și extinsă, boală mixtă de țesut conjunctiv, înrolați în cel mai mare trial randomizat caz-control asupra HTP.

După 12 săptămâni, s-a evidențiat îmbunătățirea capacității de efort, simptomatologiei și hemodinamicii. Reacțiile adverse au constat din durere la locul injectării și reacțiile adverse obișnuite ale prostaglandinelor.²²¹

Un studiu dublu orb randomizat pe o perioadă de 12 săptămâni, incluzând un subgrup de 47 pacienți cu boală mixtă de țesut conjunctiv, a evidențiat că bosentan-ul îmbunătățește semnificativ capacitatea de exercițiu comparativ cu placebo. Totuși, deși efecte terapeutice similare s-au obținut la pacienții cu HTP idiopatică sau asociată sclerodermiei, bosentan-ul a îmbunătățit distanța de mers la pacienții cu HTP idiopatică (+46 m la bosentan, versus – 5 m la placebo), în timp ce în sclerodermie a prevenit deteriorarea distanței de mers (+ 3 m la bosentan, versus – 40 m la placebo).¹⁴⁴

În concluzie, pacienții cu HTP asociată cu boală de țesut conjunctiv par să răspundă mai slab la tratament și să aibă o supraviețuire mai scăzută în comparație cu HTP idiopatică.

Boala veno-ocluzivă pulmonară (PVOD) și hemangiomatoza capilară pulmonară (PCH)

Incidență – Atât PVOD cât și PCH sunt condiții rare, dar implicate tot mai frecvent în etiologia HTP.²²⁰ Au fost raportate în literatură sub 200 cazuri de PVOD și PCH.

Patogeneză – Așa cum a fost discutat la clasificarea clinică și secțiunea de patogeneză (vezi mai sus), PVOD și PCH prezintă aspecte similare, în special în legătură cu modificările parenchimului pulmonar, precum hemosideroza pulmonară, edemul interstițial și dilatarea limfaticelor, ca și cu fibroza intimei arteriale pulmonare și hipertrofia mediei.⁶

Interesante sunt rapoartele despre agregarea familială, atât a PVOD, cât și a PCH.²²³ Mutația BMPR2, gena asociată cu HTP familială și idiopatică a fost evidențiată la un pacient cu PVOD²²⁴. Aceste date sugerează că PVOD, PCH și HTP reprezintă componente ale unei singure boli.

Manifestări clinice și investigații – Tabloul clinic al acestor pacienți este deseori identic cu cel al pacienților cu HTP idiopatică. Totuși, examenul fizic poate evidenția date ce sugerează alt diagnostic decât HTP idiopatică, cum ar fi hipocratismul digitalic și / sau raluri bazale la auscultație. Cazurile raportate arată că PVOD/PCH se asociază cu hipoxemie mai severă și reducerea capacității de difuziune a monoxidului de carbon, în timp ce măsurătorile spirometrice și volumice sunt, în general, în limite normale. Scăderea semnificativă a capacității de difuziune a CO este des întâlnită și poate fi explicată prin edemul interstițial cronic secundar obstrucției venoase pulmonare. Datele hemodinamice sunt similare între PVOD/PCH și HTP idiopatică, deși, la unii pacienți, hipoxemia este mult mai mare proporțional cu HTP și disfuncția cordului drept. Interesant este că PWP este deseori normală, în ciuda implicării patului vascular postcapilar. Într-adevăr, modificările patologice apar de obicei la nivelul venulelor, deseori fără implicarea venelor mari. Coloana statică de sânge produsă în timpul măsurării PWP este neafectată de modificările venelor pulmonare mici, atâta timp cât conexiunea se menține cu venele pulmonare mari, neafectate, acolo unde presiunea va fi măsurată în ocluzia segmentului arterial.

Datele radiologice pot fi foarte utile în detectarea PVOD/PCH.^{62,225-227} Prezența liniilor Kerley B, a lichidului pleural și neregularității segmentare pe radiografia toracică standard pot sugera diagnosticul. La tomografia computerizată se evidențiază modificări caracteristice. Cele mai frecvent raportate sunt un pattern nodular centrolobular de opacități « în sticlă mată », îngroșarea liniilor septale, lichid pericardic și adenopatie mediastinală. Aceste anomalii se corelează puternic cu dezvoltarea edemului pulmonar la perfuzia endovenoasă cu epoprostenol; opacitățile în sticlă mată (GGO) sunt semnificativ mai multe decât în HTP idiopatică ($p = 0,03$). În PVOD / PCH, GGO sunt frecvente, cu o dispoziție aleatorie. Profilul morfologic al GGO este, de asemenea, important. Distribuția centrolobulară este mai frecventă în PVOD / PCH ($p = 0,03$). Distribuția panlobulară (regiuni de atenuare pulmonară cu margini relativ bine definite) a fost observată în 2 grupuri și nu are valoare semnificativă. Liniile interstițiale subpleurale ($p < 0,0001$) și adenopatiile ($p < 0,0001$) sunt, de asemenea, semnificativ mai frecvente în PVOD / PCH decât în HTP idiopatică. Asocierea acestor 3 caracteristici este foarte specifică pentru PVOD (specificitate 100%), cu sensibilitate de 66%. De aceea, pe tomografia computerizată toracică, asocierea de GGO (în special cu distribuție

centrolobulară), liniile interstițiale și adenopatiile indică PVOD / PCH, la pacienții care prezintă HTP. Asemenea modificări radiologice trebuie să impună atenție în inițierea terapiei vasodilatatoare.

Altă metodă investigativă pentru diagnosticul PVOD este bronhoscopia cu lavaj bronho-alveolar. În comparație cu HTP idiopatică, PVOD / PCH a fost caracterizată prin nivelul semnificativ mai crescut al numărului de celule în lavajul bronho-alveolar. Totuși, procentul de macrofage, limfocite și neutrofile este similar. Cum PVOD / PCH afectează vascularizația postcapilară, se asociază cu hemoragia alveolară acută și macrofage încărcate cu hemosiderină. Într-o serie recentă, procentul de macrofage încărcate cu hemosiderină a fost mai mare în PVOD decât în HTP idiopatică ($54 \pm 37\%$, versus $3 \pm 6\%$, $p=0,0006$). Scorul Golde a fost mult crescut în PVOD (109 ± 97 , versus 4 ± 10 , $p = 0,0004$). În concluzie, asocierea între HTP, numărul crescut de macrofage bronho-alveolare încărcate cu hemosiderină și infiltrat interstițial pulmonar este foarte sugestivă pentru diagnosticul de PVOD / PCH.

Tratament – În noua clasificare clinică, PVOD și PCH sunt incluse în categoria numită HTP asociată cu afectare semnificativă venoasă sau capilară. Acest subgrup necesită probabil management similar cu alte subgrupuri de HTP. Totuși, prognosticul pare să fie mai prost, cu deteriorare mai rapidă. În plus, vasodilatatoarele, și în special epoprostenol-ul trebuie utilizate cu mare precauție, datorită riscului crescut de edem pulmonar.^{229,230} Totuși, există rapoarte privind ameliorarea clinică semnificativă la pacienții tratați cu această medicație. Nu există date privind utilizarea noilor terapii medicale, precum ERA în tratamentul PVOD / PCH. Utilizarea oricărei terapii medicale la acești pacienți trebuie efectuată doar în centre cu experiență mare în diagnosticul și managementul pacienților cu HTP, iar pacienții trebuie avertizați asupra riscului înainte de inițierea tratamentului. Septostomia atrială poate fi luată în considerare, dar este limitată de hipoxemie, mult mai frecventă în PVOD / PCH decât în alte clase de HTP. Singura terapie curativă este transplantul pulmonar, și la fel ca la HTP idiopatică, nu există date privind recurența bolii după transplant.

Prescurtări

BAS : septostomie atrială cu balon
BCC : blocante ale canalelor de calciu
BMPR2: receptorul proteinei morfogenetice osoase
cGMP: guanozin monofosfat ciclic
CPET : estul de efort cardiopulmonar
CT: tomografie computerizată
CTEPH : HTP tromboembolică cronică
EMA : « European Agency for the Evaluation of Medicinal Products »
ESC : Societatea Europeană de Cardiologie
ET-1 : endotelina-1

FDA : « Food and Drug Administration »
 HIV: virusul imunodeficienței umane
 HTP: hipertensiune pulmonară
 HTPI: hipertensiune pulmonară arterială idiopatică
 IEC: inhibitor al enzimei de conversie
 NO : oxid nitric
 NYHA: New York Heart Association
 OMS: Organizația Mondială a Sănătății
 PAD : presiunea în atriu drept
 PAPm: presiunea arterială pulmonară medie
 PAPs: presiunea arterială pulmonară sistolică
 PCB : presiunea capilară blocată
 PCH: hemangioma capilară pulmonară
 PDE5: fosfodiesteraza 5
 PSVD : presiunea sistolică în ventriculul drept
 PVOD: boala pulmonară veno-ocluzivă
 RVP: rezistențe vasculare pulmonare
 TTE: ecocardiografie transesofagiană
 TxA₂ : tromboxan A₂
 V/Q: ventilație/perfuzie
 VO₂ : consumul de O₂

Bibliografie

1. Simonneau G, Galie N, Rubin L et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S5—12.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991 ;115:343-9.
3. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.
4. Galie N, Manes A, Uguccioni L et al. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998; 114 (3 Suppl):1845-94S.
5. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry [see comments]. *Circulation* 1989;80:1198-206.
6. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. 2004:S25—32.
7. Humbert M, Morrell N, Archer S et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S13-24.
8. Lane KB, Machado RD, Pauculo MW et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000;26:81-4.
9. Deng Z, Morse JH, Slager SL et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737-44.
10. Budhiraja R, Tudor RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:159—65.
11. Barst R, McGoan M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S40-7.
12. Hoeper M, Oudiz R, Peacock A et al. End-points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S48-55.
13. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123-37.
14. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227-37.
15. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension* 1: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am College Cardiol* 2004;43:1149-53.
16. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology; 2003. [http:// www.escardio.org](http://www.escardio.org).
17. Hatano S, Strasser T. *World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension*. Geneva: WHO; 1975.
18. Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: a look back. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S2-4.
19. Humbert M, Nunes H, Sitbon O et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:459-75.
20. Hoeper MM, Niedermeier J, Hoffmeyer F et al. Pulmonary hypertension after splenectomy?. *Ann Intern Med* 1999;130:506-9.
21. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003;101:1257-61.
22. Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S et al. Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *Int J Hematol* 2003;78:139-45.
23. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ et al. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest* 2001; 120:801—8.
24. Humbert M, Labrune P, Simonneau G et al. Pulmonary arterial hypertension and type I glycogen storage disease: the serotonin hypothesis. *Eur Respir J* 2002;20:59-65.
25. Dawson A, Elias DJ, Rubenson D et al. Pulmonary hypertension developing after alglucerase therapy in two patients with type I Gaucher disease complicated by the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1996; 125:901-4.
26. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001 ;345:325-34.
27. Daliento L, Somerville J, Presbitero P et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845-55.
28. Besterman E. Atrial septal defects with pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1961;23:587-98.
29. Hoffman JE, Rudolph AM. The natural history of ventricular septal defects in infancy. *Am J Cardiol* 1985; 16:634-53.
30. Steele P, Fuster V, Cohen M et al. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease: long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1987;76:1037-42.
31. Vogel M, Berger F, Kramer A et al. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart* 1999;82:30-3.
32. Kidd L, Driscoll D, Gersony W et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* 1993;87:138-51.
33. Neumayer U, Stone S, Somerville J. Small ventricular septal defects in adults. *Eur Heart J* 1988;19:1573-82.
34. Wood P. Primary pulmonary hypertension, with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 1958;20:557-65.
35. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M et al. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998;98:1400-6.
36. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111:1339-46.
37. Cowan KN, Heilbut A, Humpl T et al. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor. *Nat Med* 2000;6:698-702.
38. Du L, Sullivan CC, Chu D et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:500-9.

39. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003;22:358–63.
40. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108:1141-50.
41. Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997;96:2782-4.
42. Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L et al. Fibrinopeptide levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;82: 841-847.
43. Christman BW, McPherson CD, Newman JH et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1992;327:70-5.
44. Thomson JR, Trembath RC. Primary pulmonary hypertension: the pressure rises for a gene. *J Clin Pathol* 2000;53:899-903.
45. Tsukada T, Yokoyama K, Arai T et al. Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;245:190-3.
46. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF et al. Neonatal pulmonary hypertension — urica-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N Engl J Med* 2001;344:1832-8.
47. Chaouat A, Coulet F, Favre C et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine-associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004;59:446-8.
48. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216-23.
49. WacGregor AJ, Canavan R, Knight C et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:453–9.
50. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A et al. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122:524-7.
51. Ommen 5R, Nishimura RA, Hurrell DG et al. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo ClinProc* 2000;75:24-9.
52. Borgeson DD, Seward JB, Miller Jr FA et al. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:832-7.
53. Denton CP, Cailles JB, Phillis GD et al. Comparison of doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997;36:239-43.
54. Vachiery JL, Brimiouille S, Crasset V et al. False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography. *Eur Respir J* 1998; 12:1476-8.
55. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104:2797-802.
56. Mukerjee D, St George D, Knight C et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004;43:461–6.
57. Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments]. *Circulation* 1997;95:1479-86.
58. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1380-6.
59. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
60. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:977-83.
61. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England J Med* 2001;345:1465-72.
62. Resten A, Maitre S, Capron F et al. Pulmonary hypertension: CT findings in pulmonary veno-occlusive disease. *J Radiol* 2003;84:1739-45.
63. Ley S, Kreitner KF, Fink C et al. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *Eur Radiol* 2004;14:359-68.
64. Dartevielle P, Fadei E, Mussot S et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *fur Respir J* 2004;23:637–48.
65. Rich S, Kieras K, Groves B et al. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1307–11.
66. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579-83.
67. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Medical Weekly* 2003;133:163-9.
68. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.
69. Wensel R, Opitz CF, Anker SD et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319–24.
70. Galie N, Manes A, Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *fur Respir J* 2002;20:1037-49.
71. Peacock A, Naeije R, Galie N et al. End-points for clinical trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:947–53.
72. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic failure. *Can Med Assoc J* 1985;132:919-23.
73. Paciocco G, Martinez F, Bossone E et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17:647–52.
74. Barst RJ, McGoon M, Mc Laughlin W et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2115-25.
75. Barst RJ, Langleben D, Frost A et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441-7.
76. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive for vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297-304.
77. McLaughlin W, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106:1477-82.
78. McLaughlin V, Sitbon O, Rubin L et al. The effect of first-line Bosentan on survival of patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A442.
79. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
80. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *fur Respir J* 1998;12:265-70.
81. Sitbon O, Humbert M, loos V et al. Who benefits from longterm calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension?. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167.
82. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM et al. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary

- hypertension. Experience from the National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1623-30.
83. Galie N, Ussia G, Passarelli P et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:55A-62A.
 84. McLaughlin W, Genthner DE, Panella MM et al. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1998;338:273-7.
 85. Galie N, Seeger W, Naeije R et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S81-8.
 86. Nootens M, Kaufman E, Rich S. Short-term effectiveness of nifedipine in secondary pulmonary hypertension. 1993;1476.
 87. Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-8.
 88. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N et al. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989;80:353-60.
 89. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-9.
 90. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function [see comments]. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-47.
 91. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C et al. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157-61.
 92. Raffy O, Azarian R, Brenot F et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1996;93:484-8.
 93. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB et al. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000;117:19-24.
 94. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-70.
 95. Nootens M, Kaufmann E, Rector T et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1581-5.
 96. Rubens C, Ewert R, HalankMet al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1562-9.
 97. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844-8.
 98. Galie N. Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension? *Eur Respir J* 2001;17:1-3.
 99. Badesch BD, Abman SH, Ahearn GS et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Guidelines for Clinical Practice. *Chest* 2004;126:355-625.
 100. Manes A, Galie N, Branzi A. Women and pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J (Monograph)* 2003;8:219-27.
 101. Nelson DM, Main E, Crafford W et al. Peripartum heart failure due to primary pulmonary hypertension. *Obstet Gynecol* 1983;62:58s-63s.
 102. Weiss BM, Zemp L, Seifert B et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650-7.
 103. Nootens M, Rich S. Successful management of labor and delivery in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1993;71:1124-5.
 104. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761-81.
 105. Abenheim L, Moride Y, Brenot F et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1996;335:609-16.
 106. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C et al. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2003;24:1035-84.
 107. Sanguinetti M, Galie N, Magelli C et al. Precapillary pulmonary hypertension: effect of Captopril. *C Ital Cardiol* 1982;12:436-41.
 108. Girgis A, Sanson-Fisher RW. Breaking bad news: consensus guide lines for medical practitioners. *J Clin Oncol* 1995;13:2449-56.
 109. Stewart M, Davidson K, Meade D et al. Group support for couples coping with a cardiac condition. *J Adv Nurs* 2001;33:190-9.
 110. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE et al. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi?. *Circulation* 1995;91:741-5.
 111. Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
 112. Frank H, Mlczoch J, Huber K et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997;112:714-21.
 113. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial [see comments]. *Ann Intern Med* 2000;132:475-34.
 114. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1682-7.
 115. Rich S, Scidlit M, Dodin E et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-92.
 116. Naeije R, Vachiery F. Medical treatment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2004;22:517-27.
 117. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987;76:135-41.
 118. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99:1197-208.
 119. Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1323-7.
 120. 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;48:890-6.
 121. Barst RJ, Rubin U, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
 122. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485-91.
 123. Robbins IM, Gaine SP, Schilz R et al. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus [see comments]. *Chest* 2000;117:14-8.
 124. McLaughlin W, Genthner DE, Panella MM et al. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series [see comments]. *Ann Intern Med* 1999;130:740-3.
 125. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858-65.
 126. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997;63:604-6.
 127. Bakst AE, Gaine SP, Rubin LJ. Continuous intravenous epoprostenol therapy for pulmonary hypertension in

- Gaucher's disease. *Chest* 1999; 116:1127-9.
128. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV- associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1846-50.
 129. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151-5.
 130. Simonneau G, Barst RJ, Galie N 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;165:800-4.
 131. McLaughlin W, Gaine SP, Barst RJ et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:293-9.
 132. Vachiery JL, Hill N, Zwicke D et al. Transitioning from i.v. epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;121:1561-5.
 133. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-502.
 134. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA 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;35:176-82.
 135. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled Iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
 136. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlertding S et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342:1866-70.
 137. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrmath D et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:600-7.
 138. Higenbottam TW, Butt AY, Dinh-Xaun AT et al. Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart* 1998;79:175-9.
 139. Ewert R, Opitz C, Wensel R et al. Iloprost as inhalational and intravenous long-term treatment of patients with primary pulmonary hypertension. Register of the Berlin Study Group for Pulmonary Hypertension. *Z Kardiol* 2000;89:987-99.
 140. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991 ;114:464-9.
 141. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-9.
 142. Clozel M, Breu V, Gray GA et al. In vivo pharmacology of Ro 46-2005, the first synthetic nonpeptide endothelin receptor antagonist: implications for endothelin physiology. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:S377-9:S377-S379.
 143. Channick R, Badesch DB, Tapson VF et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:262-3.
 144. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
 145. Fattinger K, Funk C, Pantze M et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: A potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clin Pharmacol Therapeutics* 2001;69:223-31.
 146. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 124:247-54.
 147. Kim NS, Channick R, Rubin LJ. Successful withdrawal of chronic epoprostenol therapy for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003;124:1612-5.
 148. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-82.
 149. Barst RJ, Rich S, Widlitz A et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002;121:1860-8.
 150. Rubin LJ, Galie N, Badesch DB, et al. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Crit Care Med* 2004;169:A210.
 151. Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil. *J Biol Chem* 1999;274:13729-32. 175.
 152. Manes A, Tadini B, Galie N et al. Effects of sildenafil on growth and viability of cultured human pulmonary artery smooth muscle cells. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:223A.
 153. Polson JB, Strada SJ. Cyclic nucleotide phosphodiesterases and vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36: 403-427.
 154. Cohen AH, Hanson K, Morris K et al. Inhibition of cyclic 3'-5'-guanosine monophosphate-specific phosphodiesterase selectively vasodilates the pulmonary circulation in chronically hypoxic rats. *J Clin Invest* 1996;97:172-9.
 155. Hanson KA, Burns F, Rybalkin SD et al. Developmental changes in lung cGMP phosphodiesterase-5 activity, protein, and message. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:279-88.
 156. Hanson KA, Ziegler JW, Rybalkin SD et al. Chronic pulmonary hypertension increases fetal lung cGMP phosphodiesterase activity. *Am J Physiol* 1998;275:L931-41.
 157. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1342.
 158. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ et al. Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 1207-13
 159. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108:2066-9.
 160. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-41.
 161. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.
 162. Ghofrani A, for the Sildenafil 1140 Study Group. Efficacy and safety of sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: results of a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial; American College of Chest Physicians, 2004.
 163. Humbert M, Barst R, Robbins I et al. Combination of Epoprostenol and Bosentan in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-9.
 164. Hoeper M, Taha N, Bekjarova A et al. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003;330-4.
 165. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-64.
 166. Austen WG, Morrow AG, Berry WB. Experimental studies of the surgical treatment of primary pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964;48:448-55.
 167. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986;55:449-58.
 168. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001 ;22:547-60.
 169. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S73-80.
 170. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nine-teenth Official Report 2002. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:950-70.
 171. Long W. Persistent pulmonary hypertension of the newborn syndrome. In: Long WA, editor. *Fetal and neonatal cardiol-ogy*. Philadelphia: WB Saunders; 1989. p. 627-55.
 172. Weigel TJ, Hageman JR. National survey of diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the

- newborn. *J Perinatol* 1990;10:369-75.
173. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:469-74.
 174. Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatol* 2001;28:609-27. vii.
 175. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A et al. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:466-74.
 176. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719-25. [published erratum appears in *Lancet* 1999 Jan 2;353(9146):74].
 177. Barst R, Ivy D, Widlitz AC et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-82.
 178. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84:E4.
 179. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD et al. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998;128:745-55.
 180. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15:100-5.
 181. Berman EB, Barst RJ. Eisenmenger's syndrome: current management. *Proj Cardiovasc Dis* 2002;45:129-38.
 183. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000;342:334-42. [published erratum appears in *N Engl J Med* 2000 Mar 30;342(13):988].
 184. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-528.
 185. Herve P, Lebrec D, Brenot F et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11:1153-66.
 186. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-8.
 187. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:437-41.
 188. The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 1994;105:375-415.
 189. Lebrec D, Capron JP, Dhumcaux D et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:849-56.
 190. Ruttner JR, Bartschi JP, Niedermann R et al. Plexogenic pulmonary arteriopathy and liver cirrhosis. *Thorax* 1980;35:133-6.
 191. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB et al. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension [see comments]. *Chest* 1997;112:980-6.
 192. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:492-8.
 193. Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ et al. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1998;65:457-9.
 194. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641-8.
 195. Findlay JY, Plevak DJ, Krowka MJ et al. Progressive splenomegaly after epoprostenol therapy in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl Surg* 1999;5:362-5.
 196. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443-50.
 197. Tan HP, Markowitz JS, Montgomery RA et al. Liver transplantation in patients with severe portopulmonary hypertension treated with preoperative chronic intravenous epoprostenol. *Liver Transpl* 2001;7:745-9.
 198. Pirenne J, Verleden G, Nevens F et al. Combined liver and (heart) lung transplantation in liver transplant candidates with refractory portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2002;73:140-2.
 199. Schott R, Chaouat A, Launoy A et al. Improvement of pulmonary hypertension after liver transplantation. *Chest* 1999;115:1748-9.
 200. Mitchell DM, Miller RF. AIDS and the lung: update 1995. 2. New developments in the pulmonary diseases affecting HIV infected individuals. *Thorax* 1995;50:294-302.
 201. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN et al. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000; 118:1133-41.
 202. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN et al. Acute coronary syndrome in patients with human immunodeficiency virus disease. *Angiology* 2002;53:545-9.
 203. Opravil M, Pechere M, Speich R et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990-5.
 204. Humbert M, Monti G, Fartoukh M et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 1998; 11:554-9.
 205. Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F et al. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J Immunol* 1993;150:4601-9.
 206. Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG et al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1196-200.
 207. Tuder RM, Groves B, Badesch DB et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994;144:275-85.
 208. Voelkel NF, Cool C, Lee SD et al. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest* 1998; 114:2255-305.
 209. Nunes H, Humbert M, Sitbon O et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433-9.
 210. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994;89:2722-7.
 211. Speich R, Jenni R, Opravil M et al. Regression of HIV-associated pulmonary arterial hypertension and long-term survival during antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly* 2001;131:663-5.
 212. Sitbon O, Gressin V, Speich R et al. Bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with HIV infection. *Eur Respir J* 2003;22:563.
 213. Hoepfer M, Galie N, Simonneau G et al. New treatments for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1209-16.
 214. Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-93.
 215. Pan TL, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:338-42.
 216. Sanchez O, Humbert M, Sitbon O et al. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999;54:273-7.
 217. Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45: 225-34.
 218. Yoshida S, Katayama M. [Pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Nippon Rinsho* 2001;59:1164-7.
 219. Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M et al. Short-term and long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in pulmonary

- hypertension secondary to connective tissue diseases: results of a pilot study. *Eur Respir J* 1999;13:1351-6.
220. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG et al. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:580-6.
221. Oudiz R, Schilz R, Barst R et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126:420-7.
222. Holcomb Jr BW, Loyd JE, Ely EW et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000;118:1671-9.
223. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP et al. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1988;109:106-9.
224. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morpho-genetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:889-94.
225. Dufour B, Maitre S, Humbert M et al. High-resolution CT of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomatosis or pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1321-4.
226. Resten A, Maitre S, Humbert M et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004; 183:65-70.
227. Swensen SJ, Tashjian JH, Myers JL et al. Pulmonary venoocclusive disease: CT findings in eight patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:937-40.
228. Rabiller A, Humbert M, Sitbon M et al. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool in pulmonary hypertension: occult alveolar hemor-rhage is a common feature of pulmonary venoocclusive disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;167:A276.
229. Palmer SM, Robinson LJ, Wang A et al. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 1998;113:237-40.
230. Humbert M, Maitre S, Capron F et al. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1681-5

**Traducere de: Prof. dr. Carmen Ginghină, dr. Ileana Crăciunescu,
dr. Radu Răducu**