



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Hipertensiunea pulmonară

Protocol clinic național

PCN-249

2016

Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 19 ianuarie 2016, proces verbal nr.1
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății nr. 214 din 29.03.2016 „Cu privire la aprobarea
Protocolului clinic național „Hipertensiunea pulmonară”

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ.....	6
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	7
A.1. Diagnosticul	7
A.2. Codul bolii (CIM 10): I27.0-I27.9.....	7
A.3. Utilizatorii:.....	7
A.4. Scopurile protocolului:	7
A.5. Data elaborării protocolului: anul 2016.....	7
A.6. Data următoarei revizuirii: anul 2020	7
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:	7
A.8. Definițiile folosite în document.....	9
A.9. Informația epidemiologică și factorii de risc ai hipertensiunii pulmonare	9
B. PARTEA GENERALĂ	11
B.1 Nivel de instituții de asistență medicală primară.....	11
B.2 Nivel de instituții de asistență medicală secundară.....	11
B.3 Nivel de instituții de asistență medicală terțiară.....	13
B.4. Centrul de referință pentru hipertensiunea pulmonară	15
B.5. Particularități de management a hipertensiunilor pulmonare secundare	15
C 1. Algoritmi de conduită.....	17
C 1.1 Algoritm de diagnostic al HTP.....	17
C 1.2. Algoritm de tratament al HTPA	18
C 1.3. Algoritm de diagnostic în hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică.....	19
C 1.4. Algoritm de tratament pentru hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică	20
C.2. Descrierea metodelor, tehnicilor și procedurilor.....	21
C 2.1 Definiții	21
C 2.2 Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare	21

C 2.3 Strategii de diagnostic	24
C 2.3.1 Aspecte clinice	24
C 2.3.2 Investigații paraclinice	25
C 2.4. Hipertensiunea pulmonară arterială (Grupul 1)	32
C 2.4.1. Evaluarea severității HTP	32
C 2.4.2 Definierea statutului pacientului	35
C 2.4.3 Conduita terapeutică	35
C 2.4.4 Tratatamentul medicamentos la pacienții cu HTPA specifică (secundară).....	41
C 2.4.4.1 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată cu patologia cardiacă congenitală la adulți	41
C 2.4.4.2 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată cu patologia cardiacă congenitală la adulți	42
C 2.4.4.3 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată cu hipertensiunea portală	42
C 2.4.4.4 Hipertensiunea pulmonară arterială asociată infecției cu HIV (virusul imunodeficienței umane)	43
C 2.4.4.5 Boala veno-ocluzivă pulmonară și hemangiomatoza pulmonară capilară	43
C 2.4.4.6 Hipertensiunea pulmonară pediatrică.....	43
C 2.5 Hipertensiunea pulmonară asociată afecțiunilor cordului stâng (grupul 2)	44
C.2.6 Hipertensiunea pulmonară asociată bolilor pulmonare sau/și hipoxemiei (grupul 3).....	45
C.2.7 Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (grupul 4).....	45
C.2.8 Definiția unui centru de referință pentru hipertensiunea pulmonară	46
C 2.9 Mesaje de reținut	48
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	49
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	52
ANEXA	54
Ghidul pacientului cu hipertensiune pulmonară	54
BIBLIOGRAFIE.....	57

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	alaninaminotransferaza
AP	artera pulmonară
ARE	antagonist al receptorilor de endotelină
AS	atriul stâng
AST	aspartataminotrasferaza
BCC	blocanții canalelor de calciu
BCS	bolile cordului stâng
BMPR2	bone morphogenetic protein receptor type II (receptorul tip II al proteinei osoase morfogenetice)
BNP	brain natriuretic peptide (peptidul natriuretic cerebral)
BPA	angioplastie pulmonară cu balon
BPOC	bronhopneumopatie obstructivă cronică
BȚC	boală de țesut conjunctiv
BVOP	boală veno-ocluzivă pulmonară
CAP	canal arterial persistent
CCD	cateterism cardiac drept
CF-OMS	clasele funcționale OMS
CPET	cardiopulmonary exercise testing (testul de efort cardiopulmonar)
CT	computer tomografie
DC	debit cardiac
DLCO	diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon)
DSA	defect septal atrial
DSV	defect septal ventricular
EAP	endarterectomie pulmonară
EFPC	emfizemul și fibroza pulmonară combinată
EIF2AK4	factorul 2 eucariotic de inițiere alfa kinaza 4
EPA	edem pulmonar acut
ETE	ecocardiografie transesofagiană
FCC	frecvența contracțiilor cardiace
FPI	fibroza pulmonară idiopatică
GPD	gradientul presiunii diastolice
GPT	gradient presional transpulmonar
HIV	virusul imunodeficienței umane
HP	hipertensiune portală
HPC	hemangiomatoza capilară pulmonară
HTP	hipertensiune pulmonară
HTPA	hipertensiune pulmonară arterială
HTPAe	hipertensiune pulmonară arterială ereditară
HTPAi	hipertensiune pulmonară arterială idiopatică
HTPCT	hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică
HTP-Cpc	hipertensiune pulmonară combinată post-capilară
HTP-Ipc	hipertensiune pulmonară izolată post-capilară

HTPIM	hipertensiune pulmonară indusă de medicamente
HVS	hipertrofia ventriculului stâng
ICC	insuficiență cardiacă cronică
IECA	inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei
INR	international normalized ratio
MCC	malformație cardiacă congenitală
PAPm	presiunea medie din artera pulmonară
PaCO ₂	presiunea arterială a bioxidului de carbon
PAD	presiunea în atriul drept
PaO ₂	presiunea arterială a oxigenului
PAP	presiunea arterială pulmonară
PAPs	presiunea sistolică în artera pulmonară
PAWP	pulmonary artery wedge pressure (presiune capilară blocată)
PCA	analogi de prostaciline
PDE-5i	inhibitori ai fosfodiesterazei-5
PSVD	presiunea sistolică în ventriculul drept
RMNc	rezonanță magnetică nucleară cardiacă
RVP	rezistența vasculară pulmonară
SvO ₂	saturația cu oxigen a sângelui venos
TFP	teste funcționale pulmonare
TM6M	testul de mers plat 6 minute
TTE	ecocardiografia-Doppler transtoracică
TVM	transpoziție de vase mari
VD	ventricul drept
VE/VCO ₂	echivalent ventilatoriu pentru bioxid de carbon
VEMS	volumul expirator maxim pe secundă
VO ₂	consum de oxigen
V/Q	ventilație/perfuzie
VS	ventricul stâng;
WU	unități Wood

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din reprezentanții Departamentului Insuficiență cardiacă cronică IMSP Institutul de Cardiologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul cardiocirurgie IMSP Spitalul Clinic Republican, ai Departamentului Medicină internă a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind hipertensiunea pulmonară și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale, pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

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

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

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Hipertensiunea pulmonară

Exemple de diagnostice clinice:

1. *Hipertensiune pulmonară primară (arterială) (idiopatică). I27.0*
2. *Alte hipertensiuni pulmonare secundare. I27.2 (Folosiți un cod adițional pentru identificarea cauzei de bază)*
3. *Hipertensiune pulmonară arterială asociată șuntului cardiac congenital (I27.9)– Defect de sept ventricular perimembranos mare. Sindromul Eisenmenger. Clasa funcțională OMS - III.*

A.2. Codul bolii (CIM 10): I27.0-I27.9

A.3. Utilizatorii:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și cardiologi);
- instituțiile/secțiile consultative (cardiologi);
- secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici boli interne);
- secțiile de cardiologie ale spitalelor municipale și republicane (cardiologi)
- secțiile de cardiologie pediatrică ale spitalelor municipale și republicane

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. Utilizarea clinică a noii clasificări.
2. Utilizarea investigațiilor pentru identificarea etiologiei, evaluarea bolii și urmărirea periodică.
3. Sporirea proporției de pacienți, la care se utilizează algoritmul de tratament
4. Sporirea numărului de pacienți cu hipertensiune pulmonară, care beneficiază de educație în domeniul hipertensiunii pulmonare în instituțiile de asistență medicală primară.
5. Reducerea ratei de complicații în hipertensiunea arterială pulmonară la pacienții supravegheați.

A.5. Data elaborării protocolului: anul 2016

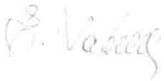





A.6. Data următoarei revizuirii: anul 2020

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția deținută
Eleonora Vataman, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	Șef Departament Insuficiență Cardiacă, IMSP Institutul de Cardiologie
Botnaru Victor, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	Șef Disciplină Pneumologie și Alergologie, Departament Medicină Internă USMF "N.Testemițanu"
Ina Palii, doctor habilitat în medicină, conferențiar universitar	Vice-director IMSP Institutul Mamei și Copilului, șef Secție Cardiologie

Oxana Priscu, doctor în medicină, cercetător științific	Departament Insuficiență Cardiacă Cronică, IMSP Institutul de Cardiologie
Dorin Lîsîi, doctor în medicină, conferențiar cercetător	Departament Insuficiență Cardiacă, IMSP Institutul de Cardiologie
Moscalu Vitalie, doctor în medicină, conferențiar cercetător	Director IMSP Institutul de Cardiologie, cardiochirurg
Maniuc Liviu	Șef secție Chirurgia malformațiilor cardiace congenitale, IMSP Spitalul Clinic Republican
Borș Pavel, doctor în medicină	Cercetător științific, laborator Chirurgia malformațiilor congenitale cardiace
Janna Cazacu	Medic rezident, specialitatea cardiologie

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea	Numele și semnătura
Seminarul științific de profil „Cardiologie și cardiochirurgie”	
Asociația medicilor de familie	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este definită ca o creștere a presiunii arteriale pulmonare medii (PAPm) ≥ 25 mmHg în repaus, fiind evaluată prin cateterism cardiac drept (CCD) [1]. Conform datelor disponibile PAPm normală în repaus este de 14 ± 3 mmHg cu o limită superioară a normalului de aproximativ 20 mmHg. [1]

Semnificația clinică a unei PAPm între 21 și 24 mmHg este neclară. Pacienții care se prezintă cu o astfel de presiune în artera pulmonară (PAP) trebuie să fie evaluați cu atenție întrucât aceștia au risc pentru dezvoltarea HTP arteriale, cum ar fi pacienții cu boală a țesutului conjunctiv (BȚC) sau membrii familiei pacienților cu HTP ereditară [1].

Termenul *hipertensiune pulmonară arterială* (HTPA) descrie un grup de pacienți, ce se caracterizează hemodinamic prin prezența HTP precapilare. Aceasta, la rândul său, se manifestă prin presiunea în capilarul pulmonar bocat (PAWP) ≤ 15 mmHg și rezistență vasculară pulmonară (RVP) > 3 unități Wood (WU) în absența altor cauze de HTP precapilară, cum ar fi bolile pulmonare, boala tromboembolică pulmonară cronică sau alte boli rare. [1].

Definițiile hemodinamice (tabelul 1) și *clasificarea clinică* (tabelul 2) sunt caracterizate de diferite variante ale combinațiilor dintre valorile presiunii arteriale pulmonare, presiunii în artera pulmonară, debitul cardiac (DC), gradientul presiunii diastolice (GPD) și rezistența vasculară pulmonară.

A.9. Informația epidemiologică și factorii de risc ai hipertensiunii pulmonare

Conform datelor din Ghidul ESC/ERS 2015 [1] informațiile din literatură cu privire la incidența hipertensiunii pulmonare la nivel global sunt deficitare. În Marea Britanie se menționează o prevalență de 97 cazuri la un milion de populație, cu un raport femei/bărbați de 1.8. Rata de mortalitate pe grupe de vârstă în Statele Unite ale Americii variază între 4.5-12.3 la 100.000 locuitori. Nu sunt disponibile date epidemiologice comparative cu privire la prevalența diverselor grupuri de hipertensiune pulmonară, dar este evident faptul că bolile cordului stâng (grupul 2) constituie cea mai frecventă cauză de hipertensiune pulmonară, deși formele severe sunt mai rare în acest caz. Cu toate că pacienții incluși în grupurile 2 și 3 alcătuiesc cea mai mare parte a practicii clinice, există o discrepanță cu privire la existența datelor demografice și a evoluției clinice ale acestora, sugerând astfel necesitatea unei metodologii cu privire la o bază de date. La nivel global, hipertensiunea pulmonară asociată schistostomiazei și hipertensiunea pulmonară asociată altitudinii ridicate reprezintă o pondere importantă. [7]

Grupul 1 (HTPA): Epidemiologia HTPA a fost descrisă în cadrul a câtorva registre. Cea mai redusă estimare, legată de prevalența HTPA și HTP idiopatică (HTPAi), este aceea de 15 cazuri, respectiv 5.9 cazuri la 1 milion de adulți. Cea mai mică incidență anuală a HTPA este de 2.4 cazuri la 1 milion de adulți. În Europa, prevalența este în diapazon de 15-60 subiecți la 1 milion populație, iar incidența anuală respectiv 5-10 cazuri la 1 milion. În registre, aproape jumătate din formele de HTPA sunt idiopatice, ereditare sau iatrogene (indusă de medicamente). În subgrupul ce include HTP asociate, cauza cea mai frecventă este boala de țesut conjunctiv (BȚC), mai ales, scleroza sistemică. [7, 20]

HTPA poate apărea în diferite circumstanțe, în funcție de condițiile clinice asociate. Cazurile de hipertensiune pulmonară arterială idiopatică (HTPAi) corespund bolilor sporadice, fără a regăsi antecedente familiale de HTPA sau de a identifica factori trigger cunoscuți. În timp ce vârsta medie a pacienților cu HTPAi în registrul US National Institutes of Health, realizat în 1981, era de 36 ani, în registrele actuale tot mai multe cazuri sunt diagnosticate la o medie de

vârstă mai avansată, și anume între 50-65 ani. Mai mult, predominanța feminină este relativ variabilă în cadrul registrelor și, se pare că, nu este înregistrată și în cazul populației vârstnice, iar supraviețuirea a crescut de-a lungul anilor. [7,20]

S-au identificat factorii de risc pentru dezvoltarea HTPA; aceștia se definesc drept orice condiție sau factor cu rol predispozant sau favorizant, pentru dezvoltarea HTPA. Factorii de risc au fost clasificați în: certți, probabili și posibili, luând în considerare asocierea cu HTP și posibilul rol cauzal. O asociere *certă* este aceea în care, fie s-a constatat pe plan epidemiologic, așa cum este cazul inhibitorilor apetitului; fie conform studiilor epidemiologice multicentrice s-a demonstrat asocierea între condiția clinică sau medicamente și HTPA. Asocierea *probabilă* este recunoscută pe baza unui singur studiu caz-control unicentric sau în multiple serii de cazuri care demonstrează o asociere sau dacă are loc recuperarea clinică și hemodinamică după oprirea expunerii, cum este cazul HTPA asociată administrării de dasatinib. O asociere *posibilă* poate fi considerată, spre exemplu, în cazul medicamentelor cu mecanism de acțiune similar celor ce se încadrează printre factorii de risc certți sau probabili, dar care nu au fost încă studiate, așa cum sunt cele care tratează deficitul de atenție. [1,6]

Malformațiile cardiace congenitale (MCC) cu șunt sistemic-pulmonar (S-P), care alcătuiesc mai mult de 50% din toate cardiopatiile congenitale (8 copii din 1000 nou-născuți vii au MCC) în lipsa corecției chirurgicale oportune, evoluează cu HTPA, conducând la remodelare, insuficiență cardiacă de dreapta și moarte premature. Defectul septal atrial (DSA) în 10-27% din cazuri conduce la HTPA, 50% din copiii cu defect septal ventricular (DSV) prezintă diferit grad de HTPA, iar în șunturile din MCC complexe - în 100% din cazuri. Factorii genetici, de exemplu mutațiile localizate la receptorul proteinei morfogenetice osoase tip 2, activin-like kinaza tip 1 sau transportul 5-hidroxitriptaminei, ar putea juca un rol în apariția HTPA la copil. [1]

Grupul 2 (HTP datorată afectării cordului stâng): Prevalența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică crește pe măsura progresiei clasei funcționale (CF). Mai mult de 60% dintre pacienții cu disfuncție sistolică severă de ventricul stâng (VS) și mai mult de 70% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată, pot asocia hipertensiune pulmonară. În valvulopatiile cordului stâng, prevalența hipertensiunii pulmonare crește pe măsura severității valvulopatiei și simptomatologiei. Putem considera astfel că hipertensiunea pulmonară se regăsește în toate cazurile de afectare mitrală severă și în mai mult de 65% dintre cazurile de stenoza aortică severă. [1,22]

Grupul 3 (HTP cauzată de boli ale parenchimului pulmonar și/sau hipoxemiei): Formele moderate sunt comune în afectarea interstițială severă și în bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC), în timp ce forma severă este rară. Aceasta poate fi întâlnită în cazul formelor ce asociază atât emfizem, cât și fibroză, unde prevalența HTP este ridicată.

Grupul 4 (HTP post-tromboembolică și alte obstrucții ale arterelor pulmonare): În Registrul Spaniol de HTP, prevalența hipertensiunii pulmonare cornice tromboembolice (HTPCT) este de 3.2 cazuri la 1 milion, și incidența anuală 0,9 cazuri la 1 milion. Deși a fost raportată o prevalență a hipertensiunii pulmonare post-tromboembolice de 3.8% după o embolie pulmonară acută, incidența reală a HTPCT după un episod acut a fost între 0,5-2%. În Registrul Internațional de HTP post-tromboembolică s-au regăsit antecedente de embolie pulmonară acută la 74,8% dintre pacienții înregistrați. Condițiile asociate, precum trombofiliile (anticoagulant lupic/Ac antifosfolipidici, deficit de proteină C sau S, rezistența la proteina C activată, mutația factorului V Leiden) au fost asociate la 31,9% dintre pacienți, iar splenectomia a fost regăsită în 3,4% din cazuri. [7,20]

B. PARTEA GENERALĂ

Descriere (măsurii)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ ARTERIALĂ IDIOPATICĂ (PRIMARĂ)		
B.1 Nivel de instituții de asistență medicală primară		
1. Depistarea pacienților cu risc de dezvoltare a HTPA	Rudele pacienților cu HTPA idiopatică și istoric familial de hipertensiune pulmonară primară sunt în categoria persoanelor cu risc înalt de dezvoltare a HTP primare.	Screening familial al rudelor pacienților cu HTPA primară, supravegherea medicului de familie (tab. 5) Corecția factorilor de risc prin modificarea stilului de viață.
2. Screeningul/identificarea	Depistarea precoce a pacienților cu hipertensiune pulmonară permite intervenții curative precoce cu reducerea considerabilă a ratei de mortalitate și morbiditate, inclusiv și a numărului de spitalizări	Tab. 1 – definițiile HTP, tab. 2 și 3 – Clasificarea clinică a HTP, tab. 5 – Investigațiile clinice diagnostice la etapa de screening. Figura 1. Diagnosticul hipertensiunii pulmonare
3. Măsurii generale	Se recomandă tuturor pacienților cu semne și simptome de hipertensiune pulmonară (conform definiției)	Este recomandabilă: - evitarea sarcinii la pacientele cu HTPA; - vaccinarea antigripală și antipneumococică; - sprijinul psihosocial. Tab. 20 – Recomandări pentru măsurile generale
4. Terapia de suport		- Terapia diuretică este recomandată la pacienții cu semne de insuficiență de VD și retenție lichidiană; - Terapia continuă pe termen lung cu O ₂ ; - Terapia anticoagulantă orală; - Terapia pentru corecția anemiei. Tab. 21 - Recomandările privind terapia suportivă
5. Supraveghere		Tab. 16 - Teste recomandate și intervalele de timp de urmărire la pacienții cu HTPA Tab. 18 - Recomandări pentru evaluarea severității hipertensiunii pulmonare și răspunsului clinic la tratament Tab. 21 - Recomandările privind terapia suportivă
B.2 Nivel de instituții de asistență medicală secundară		
1. Diagnosticul - argumentarea hipertensiunii	Toți pacienții cu semne și simptome de	Algoritmul de diagnostic C 1.1; caseta 1. algoritmul de diagnostic C 1.3,

pulmonare	hipertensiune pulmonară (conform definiției) necesită supraveghere	figura 1 - Diagnosticul hipertensiunii pulmonare, tab. 4 - Investigațiile diagnostice utilizate la pacienții cu HTP, tab. 6 - Probabilitatea ecocardiografică de hipertensiune pulmonară la pacienții simptomatici cu suspiciune de HTP, tab. 7 - Semnele sugestive pentru hipertensiune pulmonară utilizate în evaluarea probabilității ecocardiografice Îndreptarea în centre specializate a tuturor pacienților cu suspjecție la HTPA.
2. Evaluarea completă și determinarea prognozei pacientului cu hipertensiune pulmonară	Este foarte important de a estima corect factorii de risc, datele clinice și prognoza pentru luarea deciziilor cu privire la inițierea tratamentului	Obligatoriu: · Anamneza; · Examenul clinic inclusiv pentru HTP ereditară și cea idiopatică; · Examenul clinic pentru comorbidități; · Investigații paraclinice obligatorii: 1. <i>De laborator</i> standard pentru determinări: hemograma; INR; creatinina serică; sodiu; potasiu; ALT/AST (la pacienții ce administrează antagonist al receptorilor de endotelină); peptida natriuretice NT-proBNP. 2. <i>Instrumentale</i> : pulsoximetrie, ECG, radiografia cutiei toracice, EcoCG
3 Tratamentul		1. Tratamentul HTPAi se selectează la etapa terțiară de asistență medicală 2. Tratamentul HTP secundare include terapia bolii de bază plus tratamentul sindroamelor asociate (Insuficiență cardiacă, HTA, tulburările de ritm, dereglările trombotice, etc.)
4. Spitalizare		<i>Secții profil terapeutic general (municipal):</i> • HTA incorijabilă în condiții de ambulatoriu • HTA la tineri pentru examinare aprofundată • Urgențe hipertensive • Dezvoltarea complicațiilor • Boli concomitente severe/avansate
5. Măsurile generale	Se recomandă tuturor pacienților cu semne și simptome de hipertensiune pulmonară (conform definiției)	Este recomandabilă: - evitarea sarcinii la pacientele cu HTPA; - vaccinarea antigripală și antipneumococică; - sprijinul psihosocial. Tab. 20 – Recomandări pentru măsurile generale
6. Terapia de suport		- Terapia diuretică este recomandată la pacienții cu semne de insuficiență de VD și retenție lichidiană; - Terapia continuă pe termen lung cu O ₂ ; - Terapia anticoagulantă orală; - Terapia pentru corecția anemiei. Tab. 21 - Recomandările privind terapia suportivă

7. Supraveghere		<p>Tab. 16 - Teste recomandate și intervalele de timp de urmărire la pacienții cu HTPA</p> <p>Tab. 18 - Recomandări pentru evaluarea severității hipertensiunii pulmonare și răspunsului clinic la tratament</p> <p>Tab. 21 - Recomandările privind terapia suportivă</p>
B.3 Nivel de instituții de asistență medicală terțiară		
1.Stabilirea diagnosticului de HTPA idiopatică (primară)		<p>Figura 1. Diagnosticul hipertensiunii pulmonare</p> <p>Tab. 8 - Metode de identificare a HTP la etapa terțiară de asistență medicală</p> <p>Tab. 9. - Probabilitatea diagnosticului de HTPA și sugestii pentru management conform diagnosticului ecocardiografic de HTP, simptomelor și informațiilor clinice adiționale</p> <p>Tab. 10 - Managementul diagnostic în concordanță cu probabilitatea ecocardiografică de HTP la pacienți cu simptomatologie de HTP, cu sau fără factori de risc pentru a dezvolta hipertensiune arterială pulmonară sau hipertensiune pulmonară cronică post-tromboembolică.</p> <p>Tab. 11 – Teste de evaluare a capacității de efort la pacienții cu HTP</p> <p>Tab. 12 - Recomandări pentru cateterizarea cordului drept (CCD) în HTP</p> <p>Tab. 13- Recomandări pentru efectuarea testului acut al vasoreactivității pulmonare</p> <p>Tab. 14 - Recomandări privind strategia diagnostică</p> <p>Tab. 15 - Clasificarea funcțională a HTP modificată după clasele funcționale ale New York Heart Association conform OMS 1998</p>
2. Determinarea riscului pacientului cu HTPA		<p>Tab. 17 - Determinarea riscului la pacienții cu HTPA</p> <p>Tab. 18, Caseta 2 - Recomandări pentru evaluarea severității hipertensiunii pulmonare și răspunsului clinic la tratament</p> <p>Tab. 19 - Definierea stării pacientului</p>
3.Tratamentul		
3.1. Măsuri generale	Se recomandă tuturor pacienților cu semne și simptome de hipertensiune pulmonară (conform definiției)	<p>Este recomandabilă:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evitarea sarcinii la pacientele cu HTPA; - vaccinarea antigripală și antipneumococică; -sprijinul psihosocial. <p>Tab. 20 – Recomandări pentru măsurile generale</p>
3.2. Terapia de suport		-Terapia diuretică este recomandată la pacienții cu semne de insuficiență de VD și retenție lichidiană;

		- Terapie continuă pe termen lung cu O ₂ ; - Terapie anticoagulantă orală; - Terapie pentru corecția anemiei. Tab. 21 - Recomandările privind terapia suportivă
3.3. Terapie inițială de orientare	Recomandări pentru terapie cu blocații canalelor de calciu (BCC) la pacienții ce răspund la testul acut de vasoreactivitate	Algoritmul 1.2., Caseta 3. Tab. 22 - Recomandări pentru terapie cu blocații canalelor de calciu (BCC) la pacienții ce răspund la testul acut de vasoreactivitate
3.4. Monoterapie	Administrarea la pacienții a blocaților canalelor de calciu, antagoniștilor receptorilor de endotelină, inhibitorilor fosfodiesterazei-5, care reduc rata de mortalitate și spitalizare și ameliorează capacitatea funcțională a pacientului	Inițierea tratamentului se recomandă sub supravegherea medicului sau în condiții de staționar. Tab. 23 - Recomandări pentru un tratament eficient cu monoterapie la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (grupa 1) conform claselor funcționale OMS.
3.5. Tratament medicamentos combinat		Tab. 24 - Recomandări pentru inițierea tratamentului medicamentos combinat pentru pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (grup 1) conform claselor funcționale OMS. Tab. 25 - Recomandări pentru tratamentul medicamentos combinat secundar pentru pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (grup 1) conform claselor funcționale OMS. Tab. 26 - Recomandări pentru tratament medicamentos intensiv eficient prin septostomie atrială cu balon și transplant pulmonar la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (grup 1) conform claselor funcționale OMS.
3.6. Indicații pentru spitalizare	Condițiile clinice, în care este necesară spitalizarea pacientului cu HTP, necesitatea de supraveghere strânsă clinică și ajustarea tratamentului, uneori pe parcursul minutelor și orelor, cu utilizarea metodelor sofisticate, utilizarea cărora este dificil de realizat în condiții de ambulatoriu și necesită spitalizarea pacientului.	Criterii de spitalizare: • Determinarea gradului de incapacitate de muncă secție cardiologie (nivel republican) • Cazurile în care nu este posibilă stabilirea diagnosticului și/sau tratamentului la nivelul raional (municipal)
3.7. Supraveghere		Tab. 16 - Teste recomandate și intervalele de

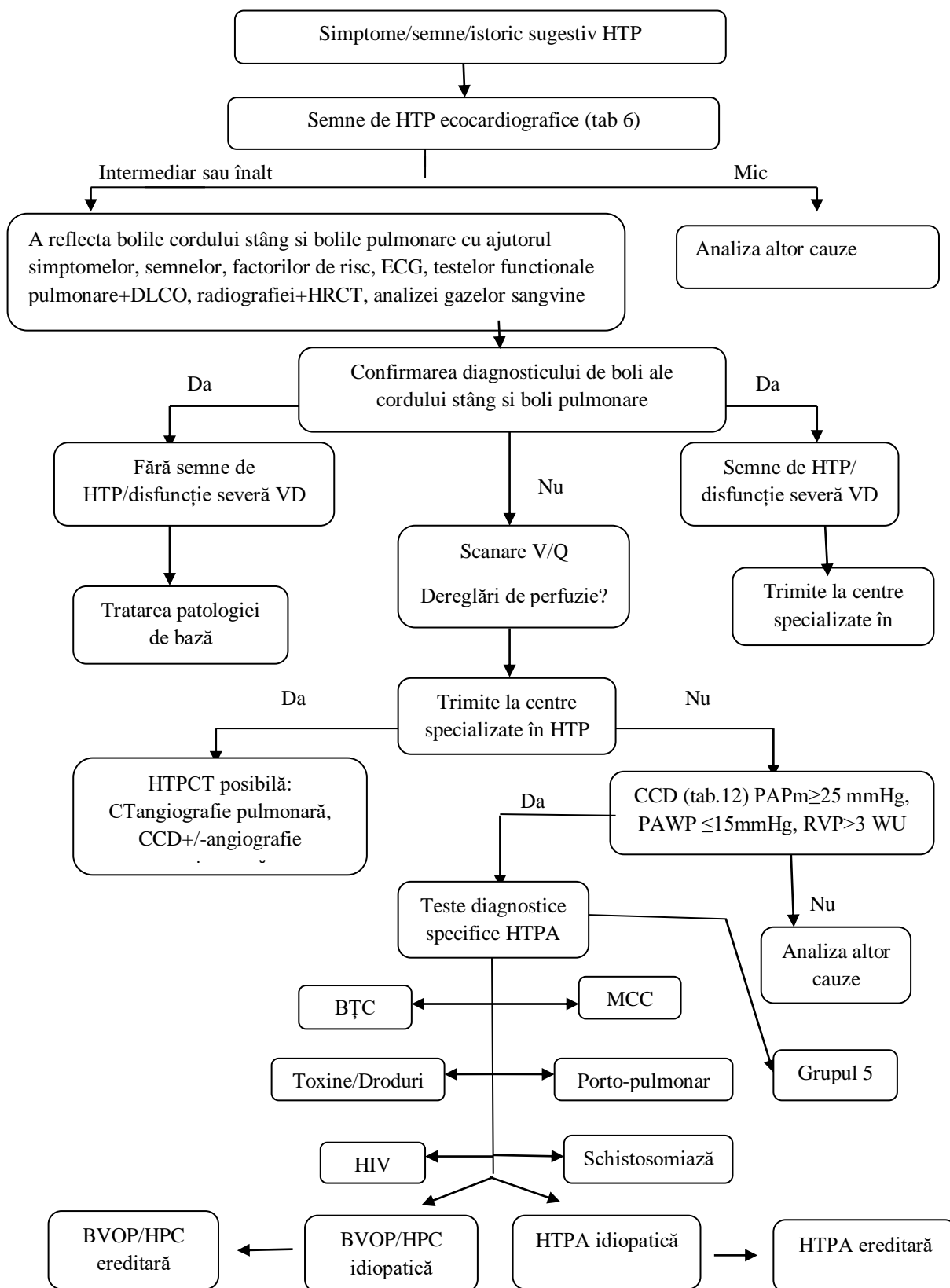
		<p> timp de urmărire la pacienții cu HTPA Tab. 18 - Recomandări pentru evaluarea severității hipertensiunii pulmonare și răspunsului clinic la tratament Tab. 21 - Recomandările privind terapia suportivă</p>
B.4. Centrul de referință pentru hipertensiunea pulmonară		
<p>Cerințe, facilități și abilități pentru crearea unui centru de referință pentru HTP</p>	<p>Centrele de referință acordă îngrijire medicală oferită de o echipă multidisciplinară, să fie dota corespunzător, să aibă un program de audit clinic, să furnizeze educație continuă personalului medical privind toate aspectele clinice ale HTP, precum și pentru pacienți, să asigure buna desfășurare a unui sistem de comunicare cu alte centre de HTP, să aibă o legătură directă cu asociațiile naționale și/sau europene ale pacienților cu HTP.</p>	<p>C.2.8 Definiția unui centru de referință pentru hipertensiunea pulmonară Casetă 4. Facilitățile și abilitățile necesare pentru un centru de referință Tabel 40. Recomandări pentru centrele de referință a HTP</p>
B.5. Particularități de management a hipertensiunilor pulmonare secundare		
<p>Depistarea pacienților cu risc de dezvoltare a formelor secundare de HTP</p>	<p>Toți pacienții cu semne și simptome de hipertensiune pulmonară (conform definiției) necesită investigații pentru a exclude patologie pulmonară, malformații cardiace congenitale, patologie cardiacă dobândită, patologia venelor periferice cât și coagulopatii, patologie oncologică, sau intervenții chirurgicale suportate recent etc.inclusiv administrarea unor medicament cu risc cunoscut de dezvoltare a HTP secundare.</p>	<p>Depistarea precoce și tratamentul acestor boli. Tratamentul patologiilor organice ce provoacă secundar apariția și dezvoltarea hipertensiunii pulmonare.</p>
<p>Recomandări de diagnostic, conduită și tratament bazat pe</p>	<p>Informațiile-cheie privind diagnosticul și</p>	<p>Tabel 29. Recomandările pentru HTPA la adulți asociată cu boala cardiacă congenitală</p>

dovezi în HTP secundare	tratatamentul HTPA la copiii și adulții cu boală cardiacă congenitală, boala țesutului conjunctiv, hipertensiune portală, infecția HIV, boala veno-ocluzivă pulmonară, hipertensiunea pulmonară pediatrică, HTP în cadrul afecțiunilor cordului stâng, asociată bolilor pulmonare, hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică.	<p>Tabel 30. Recomandările pentru HTPA asociată bolilor de țesut conjunctiv</p> <p>Tabel 31. Recomandările pentru HTPA asociată hipertensiunii portale</p> <p>Tabel 32. Recomandările pentru HTPA asociată infecției cu HIV</p> <p>Tabel 33. Recomandările pentru boala veno-ocluzivă pulmonară (BVOP)</p> <p>Tabel 34. Recomandările pentru hipertensiunea pulmonară pediatrică</p> <p>Tabel 35. Exemple de factori cheie sugestivi ai hipertensiunii pulmonare (grupul 2)</p> <p>Tabelul 36. Managementul HTP în cadrul afecțiunilor cordului stâng</p> <p>Tabelul 37. Clasificarea hemodinamică a hipertensiunii pulmonare asociată bolilor pulmonare</p> <p>Tabelul 38. Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară cauzată de afecțiuni pulmonare</p> <p>Tabel 39. Recomandările pentru hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (HTPCT)</p>
-------------------------	---	--

C 1. Algoritmi de conduită

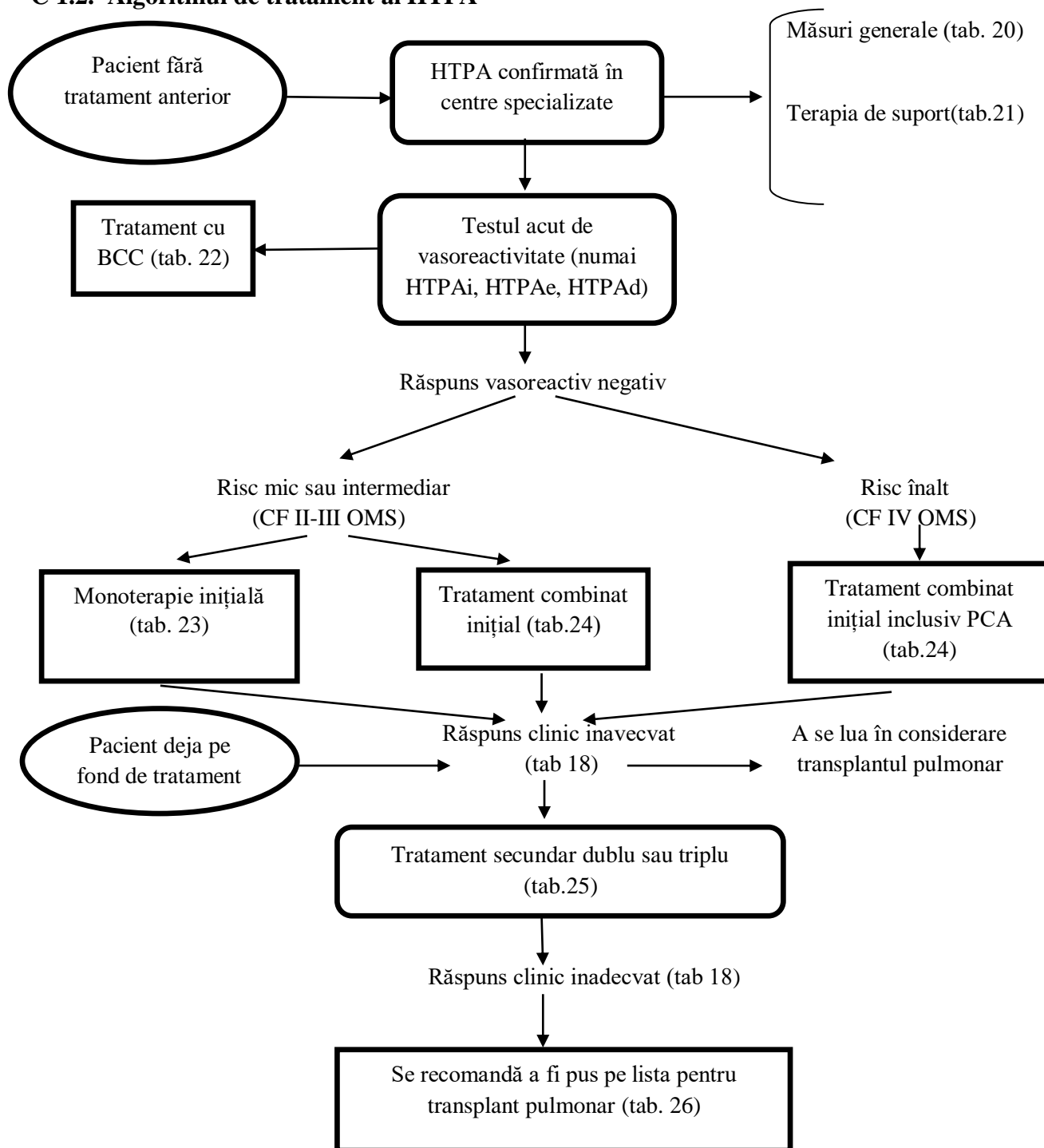
C 1.1 Algoritm de diagnostic al HTP

Un algoritm de diagnostic este oferit pentru a facilita identificarea grupurilor clinice specifice ale HTP și a diferitelor tipuri de hipertensiune pulmonară arterială.

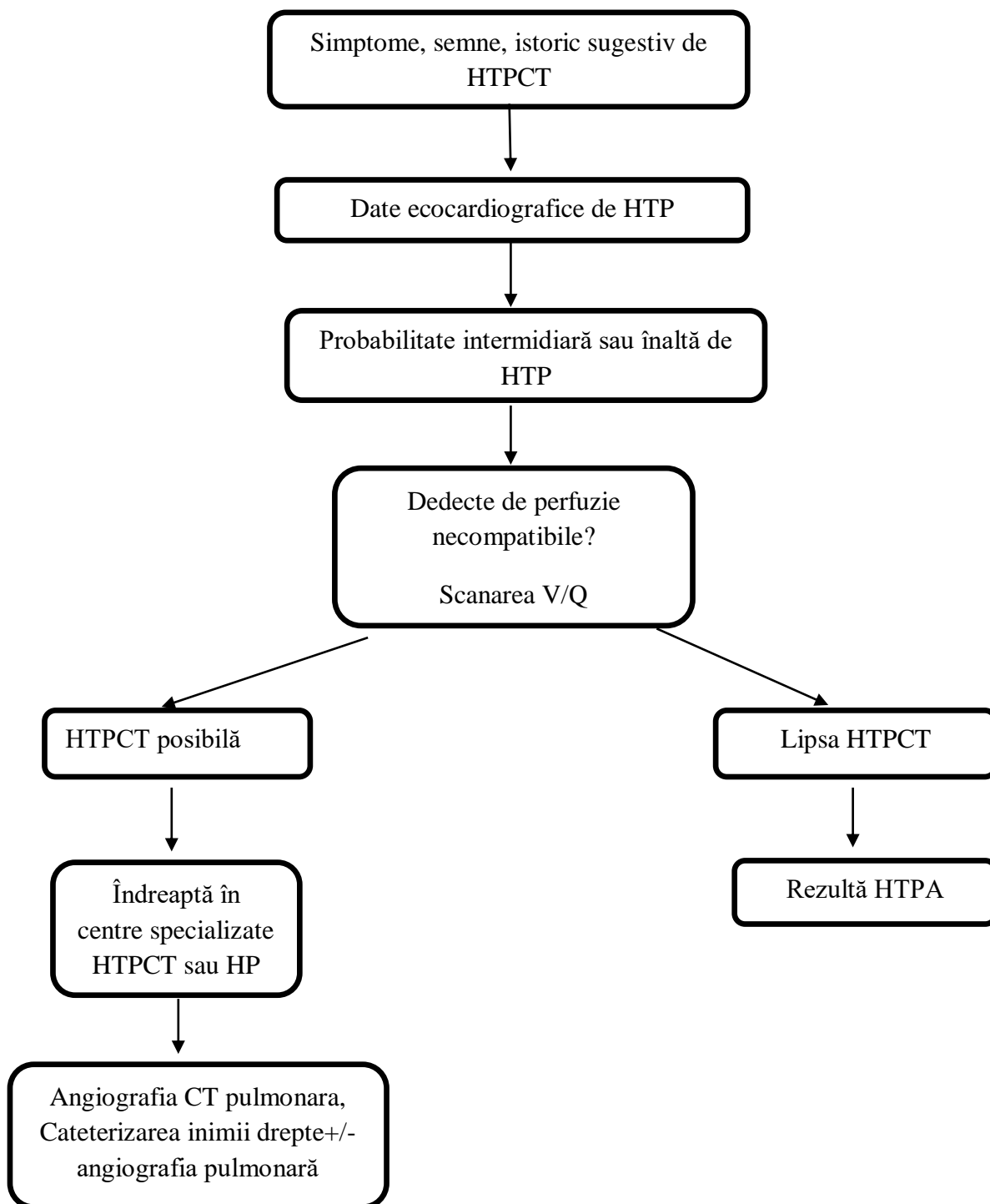


Notă: BȚC = boală de țesut conjunctiv; BVOP = boală veno-ocluzivă pulmonară; CCD = cateterism cord drept; DLCO= capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon; Grup = grup clinic (Tabel 3); HIV = virusul imunodeficienței umane; HPC = hemangiomatoza capilară pulmonară; HRCT = CT de înaltă rezoluție; HTP = hipertensiune pulmonară; HTPA = hipertensiune pulmonară arterială; HTPCT- hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică; MCC = maladie cardiacă congenitală; mPAP = presiunea medie din artera pulmonară; PAWP= presiune capilară blocată; scintigrafie V/Q = scintigrafie ventilație/perfuzie; TFP = teste funcționale pulmonare; VD= ventricul drept; RVP= rezistență vasculară pulmonară.

C 1.2. Algoritm de tratament al HTPA

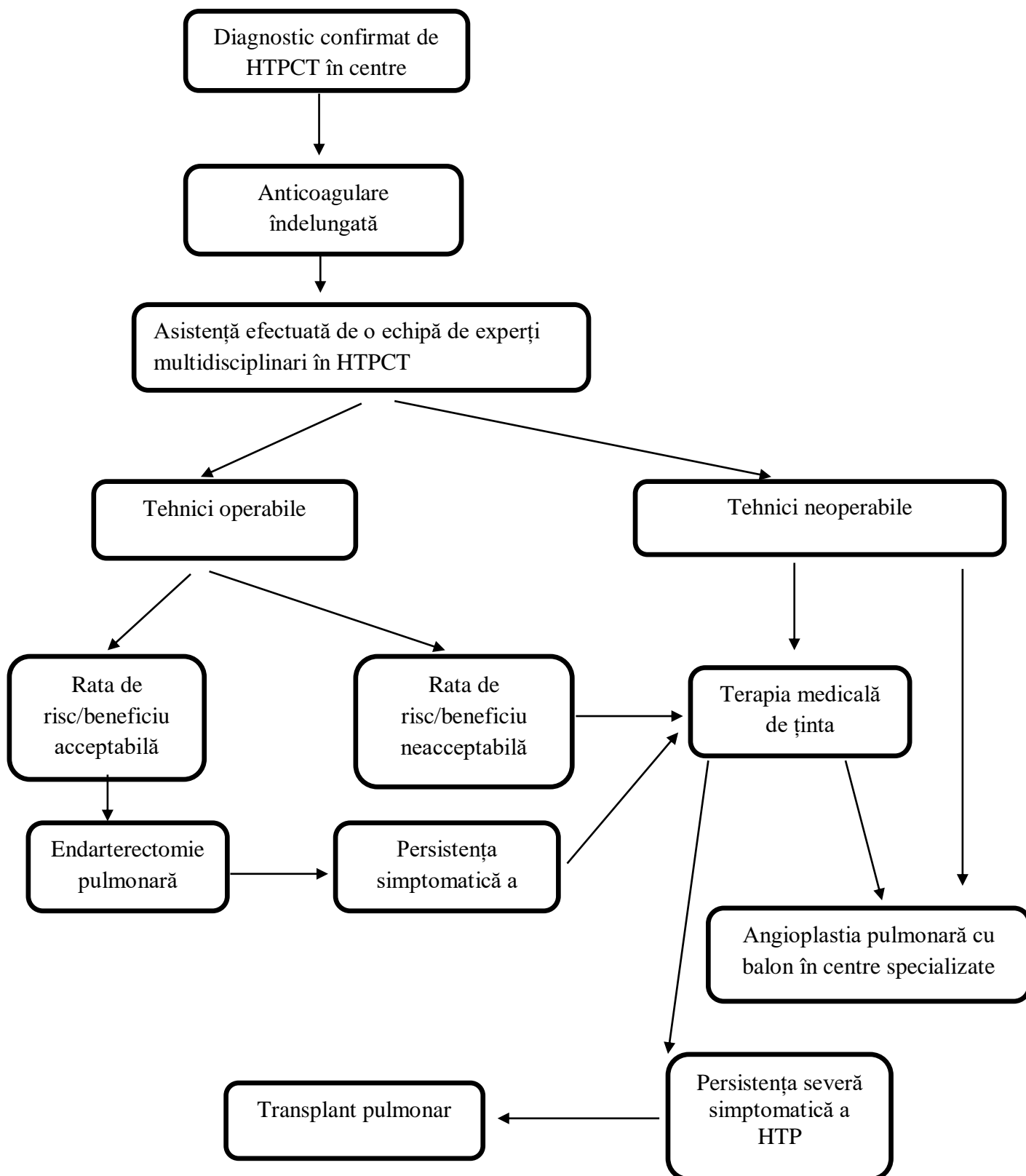


C 1.3. Algoritm de diagnostic în hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică



Notă: HTPA = hipertensiune pulmonară; HTPCT = hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică.; CT – computer tomografie; V/Q- ventilare/perfuzie;

C 1.4. Algoritm de tratament pentru hipertensiunea pulmonară cronică tromboemolică



Notă: HTP= hipertensiune pulmonară; HTPCT = hipertensiune pulmonară cronică tromboemolică

C.2. Descrierea metodelor, tehnicilor și procedurilor

C 2.1 Definiții

Hipertensiunea pulmonară se definește prin creșterea presiunii arteriale medii pulmonare (PAPm) ≥ 25 mmHg în repaus, evaluată prin cateterism cardiac drept (CCD).

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

Luând în considerare diversitatea parametrilor, de tipul: PAP, PCB, debitul cardiac (DC), gradientul de presiune diastolic (GPD) și RVP determinați în condiții clinice stabile au fost elaborate diverse definiții legate de parametrii hemodinamici ai hipertensiunii pulmonare, care se regăsesc în Tabelul 1.

Definiție	Caracteristici*	Grup(uri) clinice†
Hipertensiune pulmonară (HTP)	PAP medie ≥ 25 mmHg	Toate
HTP pre-capilară	PAP medie ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg	1. Hipertensiune pulmonară arterială 3. HTP secundară bolilor pulmonare 4. HTP cronică tromboembolică 5. HTP prin mecanisme neclare și/sau multifactoriale
HTP post-capilară HTP izolată post-capilară (HTP-Ipc) HTP combinată post-capilară și pre-capilară (HTP-Cpc)	PAP medie ≥ 25 mmHg PAWP ≥ 15 mmHg GPD < 7 mmHg și/sau RVP ≤ 3 WU GPD ≥ 7 mmHg RVP > 3 WU	2. HTP datorată afecțiunilor cordului stâng 5. HTP prin mecanisme neclare și/sau multifactoriale

Notă: HTP=hipertensiune pulmonară; PAP= presiune arterială pulmonară; PAPmedie= presiune medie în artera pulmonară; PAWP= presiune capilară blocată; GPD= gradientul presiunii diastolice (PAPdiastolică- PAWP medie); RVP=rezistența vasculară pulmonară; DC= debit cardiac

*= toate măsurătorile în repaus;

†= conform Tabelului 3;

C 2.2 Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare

Afecțiunile multiple, care asociază HTP sunt clasificate în cinci grupuri clinice în funcție de prezentarea clinică similară, modificările patologice, caracteristicile hemodinamice și strategiile terapeutice (Tabel 2).

Tabel 2: Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare
<p>1.Hipertensiunea pulmonară arterială (HTPA)</p> <p>1.1 Idiopatică</p> <p>1.2 Ereditară</p> <p> 1.2.1 Mutația BMPR2</p> <p> 1.2.2 Alte mutații</p> <p>1.3 Indusă de medicamente și toxine</p> <p>1.4 Asociată cu:</p> <p> 1.4.1 Boală de țesut conjunctiv</p> <p> 1.4.2 Infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)</p> <p> 1.4.3 Hipertensiune portală</p> <p> 1.4.4 Boală cardiacă congenitală</p> <p>1.4.5 Schistosomiază</p>
<p>1'. Boala veno-ocluzivă pulmonară și/sau hemangiomatoza capilară pulmonară</p> <p>1'.1 Idiopatică</p> <p>1'.2 Ereditară</p> <p> 1'.2.1 Mutația EIF2AK</p> <p> 1'.2.2 Alte mutații</p> <p>1'.3 Indusă de medicamente, toxine și radiație</p> <p>1'.4 Asociată cu:</p> <p> 1'.4.1 Boală de țesut conjunctiv</p> <p> 1'.4.2 Infecție HIV</p>
<p>1''. Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului</p>
<p>1. Hipertensiunea pulmonară secundară afecțiunilor cordului stâng</p> <p>2.1 Disfuncție sistolică a ventriculului stâng</p> <p>2.2 Disfuncție diastolică a ventriculului stâng</p> <p>2.3 Boală valvulară cardiacă</p> <p>2.4 Obstrucția congenitală sau dobândită a tractului de intrare/ejecție din inima stângă și cardiomiopatiile congenitale</p> <p>2.5 Stenoza congenitală sau dobândită a venelor pulmonare</p>
<p>3.Hipertensiune pulmonară secundară bolilor pulmonare și/sau hipoxiei</p> <p>3.1 Bronhopneumopatie obstructivă cronică</p> <p>3.2 Boală pulmonară interstițială</p> <p>3.3 Alte boli pulmonare cu model mixt obstructiv și restrictiv</p> <p>3.4 Sindrom de apnee în somn</p> <p>3.5 Tulburări provocate de hipoventilație alveolară</p> <p>3.6 Expunere cronică la altitudine mare</p> <p>3.7 Anomalii de dezvoltare a plămânilor</p>
<p>4. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică (HTPCT) și alte obstrucții ale arterei pulmonare</p> <p>4.1 Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică</p> <p>4.2 Alte obstrucții ale arterei pulmonare</p> <p> 4.2.1 Angiosarcom</p> <p> 4.2.2 Alte tumori intravasculare</p> <p> 4.2.3 Arteriite</p>

4.2.4 Stenoza congenitală a arterei pulmonare

4.2.5 Paraziți (hidatidoze)

5. Hipertensiune pulmonară prin mecanisme neclare și/sau multifactoriale

5.1 *Afecțiuni hematologice*: Anemie hemolitică cronică, afecțiuni mieloproliferative, splenectomie

5.2 *Afecțiuni sistemice*: sarcoidoză, histiocitoză pulmonară, limfangioleiomiomatoză

5.3 *Afecțiuni metabolice*: boli cu depozitare de glicogen, boala Gaucher, patologia glandei tiroide

5.4 *Altele*: microangiopatii tumorale trombotice pulmonare, mediastinită fibrozantă, insuficiență renală cronică (cu sau fara dializă), hipertensiunea pulmonară segmentară

Notă: BMPR2=receptorul tip 2 pentru proteina morfogenetică osoasă; HIV= virusul imunodeficienței umane; EIF2AK4=factorul 2 alfa-kinaza 4 de inițiere a translării eucariotice.

O serie de **medicamente și toxine** pot induce hipertensiunea pulmonară, iar nivelul de risc al acestora se clasifică în: definit, probabil și posibil.

Dintre medicamentele cu risc definit de a induce hipertensiunea pulmonară fac parte: aminorex, fenfluramină, dexfenfluramină, ulei toxic de semințe de rapiță, benfluorex, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei.

Grupa de medicamente cu risc probabil include: amfetamină, metamfetamină, dasatinib, L-Triptofan.

Medicamentele cu risc posibil sunt: cocaină, fenilpropanolamină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), medicamente amfetamin-like, interferon α și β , preparate chimioterapeutice de tipul agenților alchilanți (Mitomicin C, Ciclofosfamidă).

Clasificarea clinică a HTP la copii este similară cu cea a adultului. Bolile cardiace congenitale sunt incluse sub cifrul 1.4.4 in primul grup din Clasificare. Bolile cardiace congenitale sau dobândite cu obstrucția tractului de ejecție din VS și cardiomiopatiile congenitale sunt incluse cu cifrul 2.4 in grupul 2 din Clasificare.

Pentru o mai bună defnire a fiecărui pacient clasificarea bolilor congenitale de cord ce cauzează HTPA necesită a fi reprezentată în două variante: una clinică (vedeți tab.3) și alta anatomofiziopatologică (prezentă în varianta extinsă a Ghidului ESC din a.2015).

Tabel 3. Clasificarea clinică a hipertensiunii arteriale pulmonare asociată bolilor cardiace congenitale

A) Sindromul Eisenmenger

Include toate defectele mari intra- și extracardiace, care încep ca șunturi sistemico-pulmonare și în timp progresează până la o creștere severă a RVP și la un șunt inversat (pulmonaro-sistemic) sau bidirecțional. De obicei apare cianoză, eritrocitoză secundară și afectare multiplă de organe.

B) Hipertensiune arterială pulmonară asociată cu prevalența șunturilor sistemico-pulmonare

- Corijabile
- Non-corijabile

Include defectele medii și mari, creșterea ușoară spre moderată a RVP, șuntul sistemico-pulmonar este de asemenea în mare parte prezent dar fără cianoză de repaus.

C) Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu defecte mici/incidentale

Elevarea marcată a RVP în prezența defectelor cardiace mici (de obicei defecte de sept ventricular <1 cm și defecte de sept atrial <2 cm din diametrul efectiv, calculate

ecocardiografic), care de unul singur nu explică majorarea RVP; tabloul clinic este foarte asemănător cu cel al HTPA idiopatică. Închiderea defectelor este contraindicată.

D) Hipertensiunea arterială pulmonară după corecția defectelor

Persistența HTPA după corecția bolii congenitale de cord, fie încă prezentă imediat post-operator, fie a reapărut/dezvoltat la distanță de luni-ani de la corecția chirurgicală în absența unor leziuni post-operatorii hemodinamic importante.

Notă: * diametrul defectului este valabil pentru pacienți adulți; HTPA= hipertensiune pulmonară arterială; RVP= rezistența vasculară pulmonară.

Șunturile sistemico-pulmonare sunt clasificate în pre- (DSA, DVPT sau parțial aberant) și post-tr simple (DSV, CAP), combinate (trebuie descrisă combinația și defectul predominant) și cele din cadrul bolilor congenitale de inimă complexe (DSAV complet, trunchiul arterial, fiziologia de tip ventricul unic cu flux sangvin pulmonar neobstruat, TVM cu DSV (fără stenoză pulmonară) și/sau CAP, și altele. De asemenea, această clasificare include specificarea dimensiunilor hemodinamice (restrictiv, non-restrictiv) și anatomice (mic până la moderat ($DSA \leq 2,0$ cm și $DSV \leq 1,0$ cm) și mare ($DSA > 2,0$ cm și $DSV > 1,0$ cm)) ale defectului cardiac congenital, precum și direcția șuntului (predominant sistemico-pulmonar, pulmonaro-sistemic și bidirecțional); prezența de anomalii cardiace sau extracardiace asociate; menționarea stării reparației șuntului (neoperat, intervenție paliativă și intervenție reparatorie cu specificarea tipului și vârstei la care s-a efectuat).

C 2.3 Strategii de diagnostic

C 2.3.1 Aspecte clinice

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 1).

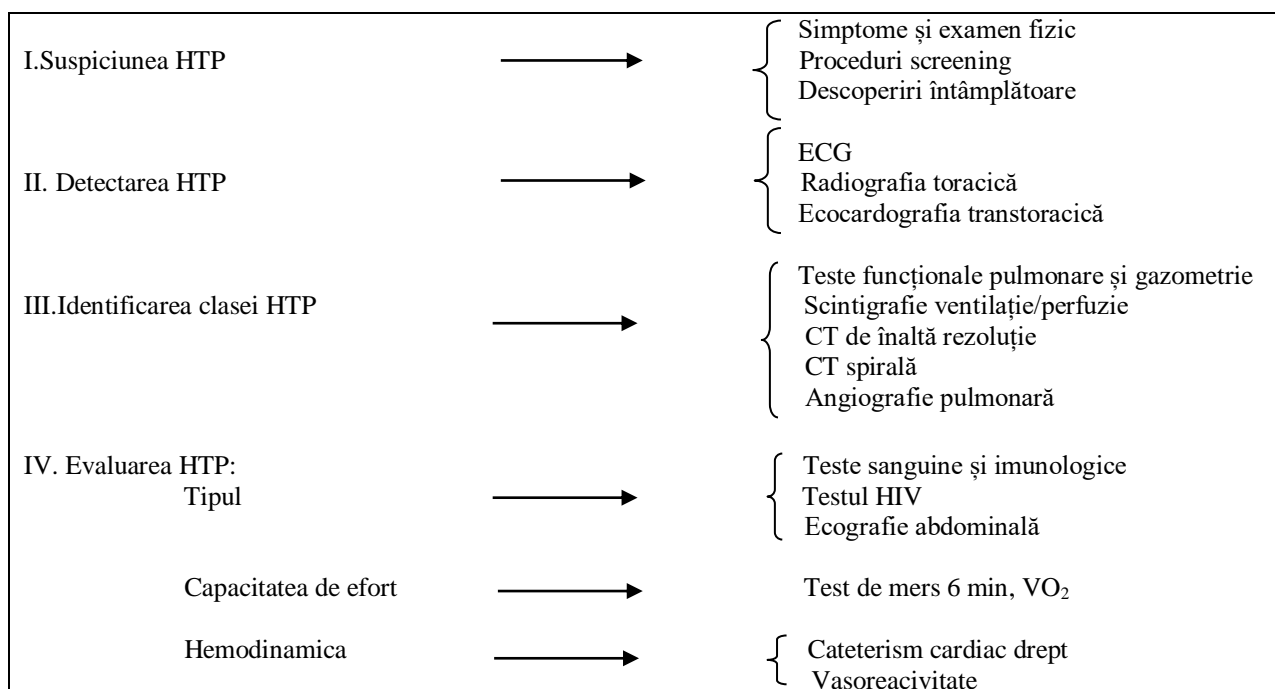


Figura 1. Diagnosticul hipertensiunii pulmonare.

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

Pentru unii pacienți prezentarea clinică poate fi sub forma complicațiilor mecanice ale hipertensiunii pulmonare și de distribuție anormală a fluxului sanguin în patul vascular pulmonar. Aceasta poate include atât hemoptizii legate de ruptura arteriolelor bronșice hipertrofiate, cât și simptomatologie atribuită dilatației arteriale pulmonare, așa cum este disfonia dată de compresia nervului laringeu recurent, șueratul dat de compresia unei căi aeriene mari sau angină, secundară ischemiei miocardice cauzate de compresia trunchiului comun coronarian. Dilatarea semnificativă a AP poate conduce la ruptură sau disecție, și, secundar, la semne și simptome de tamponadă cardiacă. Semnele fizice ale hipertensiunii pulmonare includ thrill parasternal stâng, accentuarea componentei pulmonare a zgomotului 2, zgomotul 3 aparținând VD, un murmur pansistolic de regurgitare tricuspidiană și un murmur diastolic de regurgitare pulmonară. Venele jugulare turgescente, hepatomegalia, ascita, edemele periferice și extremitățile reci caracterizează pacienții cu boală avansată. Șueratul și crepitantele sunt, de regulă, absente. Examinarea clinică poate sugera o cauză subiacentă de hipertensiune pulmonară. Telangiectaziile, ulcerările digitale și sclerodactilia se întâlnesc în sclerodermie, ralurile crepitante pot orienta spre o boală interstițială pulmonară, iar steluțele vasculare, atrofia testiculară și eritemul palmar pot orienta spre o boală hepatică. Hipocratismul digital se întâlnește în boala veno-ocluzivă pulmonară, boala pulmonară interstițială sau în boli hepatice.

C 2.3.2 Investigații paraclinice

Tabel 4. Investigațiile diagnostice utilizate la pacienții cu HTP
Electrocardiograma
Radiografia toracică
Ecocardiografia
Teste pulmonare funcționale și analiza gazelor sanguine
Scintigrafie pulmonară Ventilație/Perfuzie
Tomografie computerizată de înaltă rezoluție, tomografie computerizată cu contrast
Rezonanță magnetică nucleară cardiacă
Teste sanguine și imunologice
Ultrasonografie abdominală
Cateterismul cordului drept și testarea vasoreactivității
Angiografie pulmonară

Tabel 5. Investigațiile diagnostice obligatorii la etapa de screening	
Electrocardiograma	Hipertrofia de ventricul drept pe ECG este prezentă la 87% din pacienții cu HTP idiopatică, iar deviația axială dreaptă la 79% din pacienți, o mare parte de pacienți prezintă bloc de ram drept al fasciculusului His. Semne de suprasolicitare a atriului drept, cu apariția P pulmonar pe ECG. O electrocardiogramă normală nu exclude diagnosticul de HTP. ECG nu are o sensibilitate și specificitate adecvată (55%, respectiv 70%)
Radiografia toracică	90% din pacienții cu HTP idiopatică au radiografiile modificate la momentul diagnosticului tip dilatare arterială pulmonară ce contrastează

	cu ‘sărăcirea’ vascularizației periferice. Se pot observa dilatarea atriului și ventriculului drept cu progresie treptată în cazurile avansate. Permite diferențierea etiologică a HTP prin aprecierea semnelor sugestive pentru bolile pulmonare sau congestia venoasă pulmonară caracteristică pentru bolile cordului stâng.
Ecocardiografia-Doppler	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 atriul drept (PAD).

Tabelul 6. Probabilitatea ecocardiografică de hipertensiune pulmonară la pacienții simptomatici cu suspiciune de hipertensiune pulmonară

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

Tabel 7. Semnele sugestive pentru hipertensiune pulmonară utilizate în evaluarea probabilității ecocardiografice, alături de măsurarea vitezei regurgitării tricuspidiene

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

AP = artera pulmonară;

Semne ecocardiografice din cel puțin două categorii diferite (A/B/C) din listă trebuie să fie prezente pentru a influența nivelul de probabilitate ecocardiografică al hipertensiunii pulmonare

Tabel 8 Metode de identificare a HTP la etapa terțiară de asistență medicală	
Testele funcționale pulmonare 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 (PaO ₂) este normală sau ușor scăzută, în timp ce presiunea arterială a CO ₂ (Pa CO ₂) 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 (FEV ₁ , VEMS).
Scintigrafia pulmonară de ventilație și perfuzie (V/Q)	Scintigrafia pulmonară de ventilație și perfuzie (V/Q) trebuie realizată în momentul suspiciunii clinice de hipertensiune pulmonară cronică post-tromboembolică. 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.
CT pulmonară de înaltă rezoluție, CT spiralat cu contrast	Tomografia computerizată (CT) este disponibilă pe scară largă și poate oferi detalii asupra anomaliilor vasculare, cardiace, parenchimotoase și mediastinale. Poate sugera diagnosticul de hipertensiune pulmonară (dilatarea arterei pulmonare sau a ventriculului drept), poate identifica o cauză de HTP, cum este cazul celei post-tromboembolice sau boală pulmonară subiacentă, poate oferi indicii asupra etiologiei hipertensiunii arteriale pulmonare (de exemplu: dilatație esofagiană în sclerodermie sau defect cardiac congenital, de tipul drenaj venos pulmonar aberant) sau poate oferi informații prognostice. CT de înaltă rezoluție oferă secțiuni detaliate asupra parenchimului pulmonar și ușurează diagnosticul unei afectări interstițiale pulmonare sau al unui emfizem. Tomografia computerizată cu substanță de contrast la nivelul arterelor pulmonare este utilă în aprecierea indicației chirurgicale a hipertensiunii pulmonare posttromboembolice.
Rezonanța magnetică nucleară cardiacă	RMN este o metodă de diagnostic precisă și reproductibilă, utilizată în evaluarea dimensiunilor VD, a morfologiei și funcției, permițând și examinarea non-invazivă a fluxului sangvin, inclusiv volumul-bătăie, debitul cardiac (DC), distensia arterială pulmonară și masa VD.
Teste sanguine și imunologice	Evaluarea de rutină hematologică și biochimică nu oferă informație pentru diagnosticul de HTP, dar sunt necesare pentru a identifica etiologia unor forme de HTP sau a identifica afectarea de organ țintă. Testele care ar putea fi utile în acest scop sunt: <ul style="list-style-type: none"> • Testarea funcției tiroidiene. • Screening-ul trombofiliilor pentru pacienții sugestivi pentru HTPCT, inclusiv: anticorpii antifosfolipidici, anticorpii anticardiolipinici, anticoagulantul lupic • Testele imunologice sunt necesare pentru screening-ul bolilor de țesut conjunctiv, hepatitelor virale sau HIV/SIDA
Ultrasonografie abdominală	Poate fi utilă în evidențierea unor entități clinice corelate cu HTP, precum hipertensiunea portală.
Cateterismul cardiac,	Cateterismul cardiac drept (CCD) este necesar atât pentru a confirma diagnosticul hipertensiunii arteriale pulmonare și al hipertensiunii pulmonare post-tromboembolice, pentru a evalua severitatea disfuncției hemodinamice, cât și pentru a testa vasoreactivitatea la nivelul circulației pulmonare la pacienții

	selectați.
Testarea vasoreactivității pulmonare	<p>Testarea vasoreactivității pulmonare cu scopul de a identifica pacienții potențiali responderi la terapia cu blocante a canalelor de calciu (BCC) este recomandată în cazul HTPAI, a formei ereditare sau în cea indusă de medicamente. Trebuie efectuată în momentul realizării cateterismului cardiac drept. În alte forme de HTPA și HTP, rezultatele pot fi înșelătoare și responderii sunt rari. Metoda standard în evaluarea vasoreactivității pulmonare constă în inhalarea de oxid nitric 10-20 părți per milion (ppm), însă se mai poate utiliza administrarea intravenoasă a epoprostenol sodium, adenosini phosphas sau utilizarea inhalatorie de iloprostum</p> <p>Un răspuns acut pozitiv se definește prin reducerea PAPm ≥ 10 mmHg pentru a atinge o valoare absolută a PAPm ≤ 40 mmHg, cu creșterea sau menținerea la același nivel a debitului cardiac. Doar 10% din pacienți cu HTPAI îndeplinesc aceste criterii. Utilizarea calciu-blocantelor, a oxigenoterapiei, a inhibitorilor de 5-fosfodiesterază sau utilizarea altor vasodilatatori pentru evaluarea vasoreactivității de fază acută nu este recomandată.</p>
Angiografia pulmonară	Angiografia pulmonară tradițională este solicitată în cele mai multe cazuri la pacienții cu HTPCT pentru a identifica pe cei ce pot avea beneficii în urma endarterectomiei pulmonare (EAP) sau angioplastiei pulmonare cu balon (BPA)

Tabel 9. Probabilitatea diagnosticului de HTPA și sugestii pentru management conform diagnosticului ecocardiografic de HTP, simptomelor și informațiilor clinice adiționale

Probabilitate scăzută pentru diagnosticul de HTPA	
Diagnostic ecocardiografic de “HTP improbabilă”, fără simptome: nu se recomandă teste suplimentare.	
Diagnostic ecocardiografic de “HTP improbabilă”, prezența de simptome sau de condiții asociate sau de factori de risc pentru grupul 1- HTPA: se recomandă evaluare ecocardiografică periodică.	
Diagnostic ecocardiografic de “HTP improbabilă”, prezența simptomelor, absența condițiilor asociate sau a factorilor de risc pentru grupul 1- HTPA: se recomandă evaluarea pentru alte cauze ce ar putea provoca simptomele.	
Probabilitate intermediară pentru diagnosticul de HTPA	
Diagnostic ecocardiografic de “HTP posibilă”, fără simptome, absența condițiilor asociate sau a factorilor de risc pentru grupul 1- HTPA: se recomandă evaluare ecocardiografică periodică.	
Diagnostic ecocardiografic de “HTP posibilă”, prezența simptomelor, a condițiilor asociate sau a factorilor de risc pentru grupul 1- HTPA: poate fi luat în considerare CCD.	
Diagnostic ecocardiografic de “HTP posibilă”, prezența simptomelor, absența condițiilor asociate sau a factorilor de risc pentru grupul 1-HTPA: pot fi luate în considerare diagnostice alternative și urmărirea ecocardiografică. Dacă simptomele sunt cel puțin moderate ca severitate se poate considera efectuarea CCD.	
Probabilitate înaltă pentru diagnosticul de HTPA	
Diagnostic ecocardiografic de “HTP probabilă”, cu simptome și prezența/absența condițiilor asociate sau a factorilor de risc pentru grupul 1-HTPA: se recomandă CCD.	
Diagnostic ecocardiografic de “HTP probabilă”, fără simptome și prezența/absența condițiilor asociate sau a factorilor de risc pentru grupul 1-HTPA: ar trebui luat în considerare CCD.	

Notă: a=Clasă de recomandare; b=Nivel de evidență; HTPA=hipertensiune arterială pulmonară; HTP=hipertensiune pulmonară; CCD=cateterism de cord drept.

Tabel 10. Managementul diagnostic în concordanță cu probabilitatea ecocardiografică de hipertensiune pulmonară la pacienți cu simptomatologie de hipertensiune pulmonară, cu sau fără factori de risc pentru a dezvolta hipertensiune arterială pulmonară sau hipertensiune pulmonară cronică post-tromboembolică.

Probabilitatea ecografică de HTP	Fără factori de risc sau condiții asociate pentru dezvoltarea HTPA sau HTPCT	Clasa de indicații	Nivel de evidență
Scăzută	A se lua în considerare un diagnostic alternativ	IIa	C
Intermediară	A se lua în considerare un diagnostic alternativ, ecocardiografie în dinamică	IIa	C
	Pot fi considerate investigații ulterioare	IIb	C
Înaltă	Se recomandă investigații suplimentare pentru HTP (inclusiv CCD)	I	C
Probabilitatea ecografică de HTP	Cu factori de risc sau condiții asociate pentru dezvoltarea HTPA sau HTPCT	Clasa de indicații	Nivel de evidență
Scăzută	A se considera ecocardiografia în dinamică	IIa	C
Intermediară	A se considera investigații ulterioare pentru HTP, inclusiv CCD	IIa	B
Înaltă	Se recomandă evaluări suplimentare pentru HTP, inclusiv CCD	I	C

Evaluarea *capacității de efort* la pacienții cu HTP reprezintă un important mijloc de evaluare a severității bolii și a eficacității tratamentului.

Tabel 11. Teste de evaluare a capacității de efort la pacienții cu HTP

Testul de mers de 6 minute (TM6M)	TM6M se realizează simplu, nu costă, are valoare predictivă pentru supraviețuirea pacienților cu HTP idiopatică și se corelează invers proporțional cu clasa funcțională NYHA. 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. Testul de mers de 6 minute este obiectivul primar tradițional la majoritatea studiilor clinice caz-control efectuate la pacienții cu HTP.
Testul de efort cardiopulmonar (CPET)	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. Valoarea maximă VO ₂ este factor de prognostic la pacienții cu HTP.

Tabel 12. Recomandări pentru cateterizarea cordului drept (CCD) în hipertensiunea pulmonară

Recomandări	Clasa	Nivelul
CCD este recomandată pentru confirmarea diagnosticului de HTPA (grupul 1) și pentru a sprijini decizia terapeutică	I	C
La pacienții cu HTP se recomandă practicarea CCD în centrele de referință	I	B

(vezi capitolul 12) cu respectarea cerințelor tehnice, putându-se asocia cu complicații importante		
CCD ar trebui luată în considerare la pacienții cu HTPA (grupul 1) pentru a confirma eficacitatea terapiei	IIa	C
CCD este recomandată pentru pacienții cu șunturi intracardiace pentru aprecierea corectă a necesității corecției	I	C
CCD este recomandat la pacienți cu HTP secundară bolilor cordului stâng (grupul 2) sau bolilor pulmonare (grupul 3) dacă se ia în discuție necesitatea unui transplant	I	C
Când nu se poate realiza măsurarea PCB, cateterismul cardiac stâng trebuie luat în considerare pentru a măsura presiunea end-diastolică a VS	IIa	C
CCD poate fi considerată la pacienții cu HTP suspectată și afectare de cord stâng sau boală pulmonară pentru a ajuta la diagnosticul diferențial și a oferi sprijin în exprimarea deciziei terapeutice	IIb	C
CCD este recomandat la pacienți cu HTPCT (grupul 4) pentru a confirma diagnosticul și a oferi sprijin în decizia terapeutică	I	C
Notă: HTPCT = hipertensiunea pulmonară cronică post-tromboembolică; PCB = presiunea capilară blocată; HTP = hipertensiunea pulmonară; CCD = cateterism cardiac drept. a Clasa de recomandări. b Nivelul de dovezi. c Referințe ce susțin recomandările.		

Tabel 13. Recomandări pentru efectuarea testului acut al vasoreactivității pulmonare		
Recomandări	Clasa	Nivelul
Testarea vasoreactivității este indicată a fi efectuată doar în centrele cu experiență	I	C
Testarea vasoreactivității este recomandată la pacienții cu HTPI, HTPE și HTPA asociată cu medicamente, pentru a identifica pacienții cu răspuns la doze crescute de BCC	I	C
Un răspuns pozitiv al testării vasoreactivității se definește ca o reducere a cu PAPm ≥ 10 mmHg pentru a atinge valoarea absolută de PAPm ≤ 40 mmHg cu un debit cardiac crescut sau nemodificat	I	C
Oxidul nitric este recomandat pentru a testa vasoreactivitatea pulmonară	I	C
Epoprostenol sodium cu administrare intravenoasă este recomandat ca alternativă la testarea vasoreactivității pulmonare	I	C
Adenosini phosphas ar trebui considerată drept alternativă pentru testarea vasoreactivității pulmonare	IIa	C
Iloprostum inhalator poate fi considerat drept alternativă la testarea vasoreactivității pulmonare	IIb	C
Folosirea BCC oral sau intravenos în reactivitatea de fază acută nu este recomandată	III	C
Testarea vasoreactivității pentru a decela pacienții care pot fi tratați cu doze crescute de BCC nu se recomandă la cei cu HTP alta decât HTPAI, HTPE sau HTPA asociată cu medicamente și nu se recomandă în HTP aparținând grupurilor 2, 3, 4 și 5	III	C
Notă: BCC = blocante de canale de calciu; HTPE = hipertensiunea pulmonară ereditară; HTPAI = hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică; PAP = presiunea arterială pulmonară; HTPA = hipertensiunea arterială pulmonară. a Clasa de recomandări. b Nivelul de dovezi. c Referințe ce susțin recomandările.		

Caseta 1. Descrierea algoritmului de diagnostic al HTP

- Algoritmul de diagnostic prezentat în compartimentul C.1.1 debutează din momentul suspiciunii HTP și pe baza indicilor ecocardiografici compatibili cu HTP.
- În cazul unui nivel crescut sau moderat de probabilitate a HTP (Tabel 6), istoricul clinic, simptomatologia, semnele clinice, ECG, radiografia toracică, testele funcționale pulmonare (TFP, incluzând DLCO, analiza gazelor arteriale, oximetria nocturnă dacă se impune) și CT toracic de înaltă rezoluție sunt necesare pentru a identifica HTP aparținând grupului 2 (boli ale cordului stâng) sau 3 (bolile parenchimului pulmonar).
- Dacă este confirmată afectarea cordului stâng sau boala pulmonară, trebuie avut în vedere tratamentul specific al bolii de bază. În prezența HTP severe și/sau a disfuncției de VD, pacientul trebuie să se adreseze unui centru de referință, în cadrul căruia se pot identifica ca și alte cauze de HTP.
- În cazul unei probabilități scăzute de HTP estimată ecografic (Tabelul 9), nu sunt necesare investigații suplimentare și se recomandă identificarea altor cauze pentru manifestările clinice.
- Dacă diagnosticul de afectare a cordului stâng sau boala pulmonară nu este însă confirmat, se recomandă efectuarea unei scintigrafii pulmonare V/Q pentru diagnosticul diferențial dintre HTPCT și HTPA. Ulterior, se recomandă ca pacientul să se adreseze unui centru de referință în domeniu.
- Dacă scintigrafia V/Q indică multiple defecte segmentare de perfuzie, trebuie suspiciunată o HTP aparținând grupului 4 (HTPCT). Diagnosticul final al acesteia (și evaluarea posibilității unei endarterectomii pulmonare) va necesita realizarea unui angio-CT pulmonar, a unui cateterism cardiac drept sau a unei arteriografii pulmonare selective.
- Dacă scintigrafia V/Q este normală sau indică defect de perfuzie subsegmentar, sub forma unei “pete”, trebuie luată în considerare încadrarea în grupul 1 (HTPA) sau în grupul 5 de afecțiuni rare.
- În Tabelul 6 este ilustrat protocolul de investigații, în concordanță cu gradul de probabilitate al HTP, incluzând indicațiile pentru cateterism cardiac drept. Testele diagnostice specifice adiționale, printre care cele hematologice, biochimice, imunologice, serologice, ultrasonografice și genetice au rolul de a susține diagnosticul final.
- Algoritmul de diagnostic și definiție a grupurilor etiologice specifice ale HTPA la populația pediatrică (consecutivitatea procedurilor de diagnostic) este similar cu cel al HTPA a adultului.

Tabel 14. Recomandări privind strategia diagnostică		
Recomandări	Clasa	Nivel
Ecocardiografia este recomandată ca primă linie de diagnostic non-invaziv în cazul suspiciunii de HTP	I	C
Scintigrafia V/Q sau computer-tomografia pulmonară se recomandă la pacienții cu HTP neexplicată, pentru a exclude HTPCT	I	C
AngioCT cu contrast la nivelul AP se recomandă în cadrul evaluării pacienților cu HTPCT	I	C
Testele biochimice, hematologice, imunologice, testarea HIV și evaluarea funcției tiroidiene se recomandă la toți pacienții cu HTPA pentru a identifica afecțiuni specifice asociate	I	C
Ecografia abdominală se recomandă pentru screening-ul hipertensiunii portale	I	C
Testarea funcției pulmonare prin măsurarea DLCO se recomandă în evaluarea inițială la pacienții cu HTP	I	C
CT de înaltă rezoluție trebuie luat în considerare în evaluarea tuturor	IIa	C

pacienților cu HTP		
Angiografia pulmonară ar trebui luată în considerare în evaluarea pacienților cu HTPCT	IIa	C
Biopsia pulmonară deschisă sau prin toracoscopie nu este recomandată la pacienții cu HTPA	III	C
Notă: CT = computer tomografie; HTPCT = hipertensiunea pulmonară cronică post-tromboembolică; DLCO = capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon; HTPA = hipertensiune arterială pulmonară; HTP = hipertensiune pulmonară; a Clasa de recomandări. b Nivelul de dovezi. c Referințe ce susțin recomandările.		

C 2.4. Hipertensiunea arterială pulmonară (Grupul 1)

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTPA, grupul 1) este o afecțiune clinică caracterizată prin prezența HTP pre-capilare în absența altor cauze de HTP pre-capilară cum ar fi HTP secundară bolii pulmonare, HTP cronică tromboembolică sau alte boli rare. HTPA include diferite forme care prezintă același tablou clinic și în mod virtual, aceleași modificări în microcirculația pulmonară.

C 2.4.1. Evaluarea severității HTP

Caseta 2. Evaluarea severității HTP

- Examinarea clinică rămâne un aspect fundamental al evaluării pacienților cu HTP, deoarece oferă informații prețioase legate de severitatea afectării, ameliorarea, deteriorarea sau stabilizarea bolii.
- Clasa funcțională OMS (tab.15), în pofida variabilității inter-observator, rămâne unul dintre cei mai puternici predictorii ai supraviețuirii, nu doar în momentul diagnosticului, ci și în perioada de urmărire. Evoluția clasei funcționale reprezintă unul dintre indicatorii de alarmă pentru progresia bolii, aspect ce presupune identificarea factorilor care au condus la deteriorarea stării clinice.
- Funcția VD joacă un rol determinant pentru capacitatea de efort și pentru evoluția pacientului cu hipertensiune pulmonară, astfel este de subliniat importanța ecocardiografiei în planul de urmărire al acesteia.
- Rezonanța magnetică cardiacă este mult mai precisă în evaluarea morfologiei și funcției VD ce permite măsurători ale volumului bătaie și ale debitului cardiac. S-au identificat markeri de prognostic ai RMC, dintre care volumul crescut al VD, reducerea volumului VS, reducerea fracției de ejeție a VD și reducerea volumului bătaie.
- Evaluarea aspectelor hemodinamice prin cateterism cardiac drept oferă informații cu rol prognostic, atât la momentul diagnosticului, cât și pe decursul urmăririi pe termen lung. Presiunea de la nivelul atriului drept, indexul cardiac și saturația în oxigen a sângelui venos (SvO₂) reprezintă cei mai puternici indicatori ai funcției VD și ai prognosticului, în timp ce PAPm oferă puține informații cu rol prognostic (exceptând pe cei cu răspuns la BCC).
- Testul de mers de 6 minute (TM6M), un test de efort submaximal, rămâne cea mai utilizată metodă de exercițiu în centrele dedicate HTP. La fel ca toate celelalte evaluări paraclinice ale HTP, testul de mers trebuie interpretat în context clinic.
- Valorile BNP și NT-proBNP rămân cei doi markeri folosiți pe scară largă în practică, în centrele de HTP și în cadrul studiilor clinice ce corespund gradului de disfuncție miocardică și oferă informații cu rol prognostic în momentul diagnosticului și în cadrul urmăririi pe termen lung.

Tabelul 15. Clasificarea funcțională a hipertensiunii pulmonare modificată după clasele funcționale ale New York Heart Association conform OMS 1998	
Clasa I	Pacienți cu hipertensiune pulmonară, dar fără limitarea consecutivă a activității fizice . Activitatea fizică obișnuită nu produce dispnee sau fatigabilitate, angină sau pre-sincopă.
Clasa II	Pacienți cu hipertensiune pulmonară care conduce la limitarea ușoară a activității fizice . Sunt asimptomatici în repaus. Activitatea fizică obișnuită produce dispnee sau fatigabilitate, angină sau pre-sincopă.
Clasa III	Pacienți cu hipertensiune pulmonară care conduce la limitarea marcată a activității fizice. Sunt asimptomatici în repaus . Activitatea fizică mai mică decât cea obișnuită produce dispnee sau fatigabilitate, angină sau pre-sincopă.
Clasa IV	Pacienți cu hipertensiune pulmonară care nu pot efectua niciun efort fizic fără simptome . Acești pacienți prezintă semne de insuficiență cardiacă dreaptă. Dispneea și/sau fatigabilitatea pot fi prezente și în repaus. Orice activitate fizică crește discomfortul.

Tabelul 16. Teste recomandate și intervalele de timp de urmărire la pacienții cu HTPA					
Asistența medicală și determinarea clasei funcționale	Evaluarea de bază (înainte de tratament)	La fiecare 3-6 luni*	La fiecare 6-12 luni	La 3-6 luni după schimbări ale schemei terapeutice	În caz de agravare clinică
Evaluare clinică CF-OMS	+	+	+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
TM6M	+	+	+	+	+
Testare cardiopulmonară de efort	+		+		+
Ecocardiografie	+		+	+	+
Analize de laborator secundare*	+	+	+	+	+
Analize laborator desfășurate**	+		+		+
Analiza gazoasă a sângelui***	+		+	+	+
CCD	+		+	+	+

Notă: TM6M = testul de mers de 6 minute; CF-OMS = clasele funcționale OMS;

* Analize de laborator secundare includ: INR la pacienții care administrează antagoniști vit K, creatinina în ser, natriu, potasiu, ALT, AST, bilirubina, BNP/NT-proBNP;

** Analize de laborator desfășurate includ: TSH, troponina, acidul uric

*** Analiza gazoasă a sângelui – saturația cu oxigen a sângelui

Determinanții pronosticului (estimarea mortalității în 1 an)	Risc mic <5 %	Risc intermediar 5-10 %	Risc înalt >10 %
Semne clinice ale insuficienței cardiace drepte	Absent	Absent	Prezent
Progresarea simptomelor	Nu	Mică	Rapidă
Sincope	Nu	Ocazionale	Repetate
Clasa funcțională OMS	I,II	III	IV
TM6M	>440 m	165-440 m	<165m
Testare cardiopulmonară de efort	Nivel VO ₂ >15 ml/min/kg (>65%) VE/VCO ₂ pina la <36	Nivel VO ₂ 11-15ml/min/kg (35-65%) VE/VCO ₂ 36-44.9	Nivel VO ₂ <11 ml/min/kg (<35%) VE/VCO ₂ ≥45
Nivelul în plasmă al BNP/NT-proBNP	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300ng/ml	BNP <50-300 ng/l NT-proBNP <300-1400ng/ml	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400ng/ml
Testări imagistice (ECOCG, RMN cardiacă, radiografie)	Aria AD <18 cm ² fără efuziune pericardică	Aria AD 18-26 cm ² fără sau cu efuziune pericardică minimală	Aria AD >26 cm ² cu efuziune pericardică
Indici hemodinamici	PAD <8mmHg IC ≥2,5l/min/m ² S _v O ₂ >65%	PAD 8-14mmHg IC 2,0-2,4l/min/m ² S _v O ₂ 60-65%	PAD >14mmHg IC <2,0l/min/m ² S _v O ₂ <60%

Notă: TM6M- testul de mers de 6 minute; VO₂- volumul oxigenului; VE/VCO₂– echivalent ventilatoriu pentru bioxid de carbon; BNP-peptidul natriuretic cerebral; IC - indexul cardiac; PAD - presiunea în atriu drept; CF-OMS- clasele funcționale OMS; AD- atriu drept

Recomandări	Clasa	Nivelul
Este recomandat ca evaluarea severității pacienților cu HTPA să se facă pe baza unui cumul de date obținute din evaluarea clinică, testarea la efort, markerii biochimici, evaluare ecocardiografică și hemodinamică (tabelul 16, 17)	I	C
Este recomandat să se realizeze urmărire periodică la fiecare 3-6 luni și la pacienții stabili cu HTPA (tabelul 16)	I	C
Pentru menținerea/realizarea unui risc mic la pacienții cu HTPA este recomandat tratamentul ghidat de atingerea unui răspuns terapeutic adecvat (tabelul 17)	I	C
Menținerea/realizarea unui risc intermediar la pacienții cu HTPA trebuie considerat un răspuns inadecvat pentru majoritatea pacienților cu HTPA (tabelul 17)	IIa	C

C 2.4.2 Definirea statutului pacientului

Bazându-ne pe evaluarea detaliată descrisă în capitolul anterior, pacientul poate fi încadrat în grupul de risc scăzut, intermediar sau crescut de deteriorare clinică sau deces.

Stabilă și satisfăcătoare	Pacienții cu această stare ar trebui să îndeplinească majoritatea criteriilor listate în coloana “prognostic favorabil” (vezi Tabelul 9)
Stabilă și nesatisfăcătoare	Este vorba despre un pacient care, deși stabil, nu a ajuns la o stare pe care atât pacientul cât și medicul curant să o considere de dorit. Unele din limitele descrise mai sus în tabelul referitor la prognostic și care sunt incluse în prima coloană a Tabelului 9 nu sunt îndeplinite. Acești pacienți necesită reevaluare și considerarea unui tratament adițional sau a unui tratament diferit după evaluarea completă într-un centru de referință.
Instabilă și cu deteriorare	Pacienții cu această stare îndeplinesc majoritatea criteriilor listate în coloana “prognostic nefavorabil” din Tabelul 9.

C 2.4.3 Conduita terapeutică

Conduita terapeutică a pacienților cu HTPA nu poate fi considerată o simplă prescriere de medicamente, ci este caracterizată printr-o strategie complexă ce include evaluarea severității, măsuri generale și suportive, evaluarea vasoreactivității, estimarea eficienței precum și combinarea diferitelor medicamente și măsuri intervenționale. Pentru oricare dintre acești pași, cunoștințele și experiența medicului curant sunt esențiale pentru optimizarea resurselor disponibile.

Afirmație	Clasa	Nivel
Este recomandabilă evitarea sarcinii la pacientele cu HTPA	I	C
Este recomandabilă vaccinarea antigripală și antipneumococică la pacienții cu HTPA	I	C
Se recomandă suportul psihosocial în cazul pacienților cu HTPA	I	C
Se recomandă supravegherea exercițiilor fizice la pacienții cu HTPA deteriorați fizic și aflați sub terapie medicamentoasă	IIa	B
Oxygenoterapia se recomandă la pacienții cu clasă funcțională OMS III sau IV și în cazul celor la care presiunea parțială a oxigenului este mai mică de 8 kPa (60 mmHg)	IIa	C
În intervențiile chirurgicale electivă, se preferă anestezia epidurală și nu cea generală, ori de câte ori este posibil.	IIa	C
Exercițiile fizice care pot duce la agravarea simptomatologiei pacienților cu HTPA nu sunt recomandate.	III	C

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

Tabel 21. Recomandările privind terapia suportivă	Clasa	Nivel
Recomandări		
Tratamentul diuretic este recomandat pacienților cu HTPA și semne de insuficiență de VD și retenție de fluide.	I	C
Oxygenoterapia continuă de lungă durată este recomandată pacienților cu HTPA când presiunea arterială a O ₂ este în mod constant ≤ 8 kPa (60 mmHg).	I	C
Tratamentul anticoagulant oral poate fi luat în considerare la pacienții cu HTPAI, HTPE și HTPA datorată folosirii anorexigenelor	IIb	C
Corecția anemiei și/sau statusului fierului poate fi luat în considerare la pacienții cu HTPA.	IIb	C
Tratamentul cu IECA, antagoniști de receptori ai angiotensinei 2, beta-blocante și ivabradină este recomandat pacienților cu HTPA doar în prezența altor comorbidități (ex. HTA, boala coronariană ischemică, insuficiență de VS).	III	C
Notă: HTPA = hipertensiune pulmonară arterială; VD = ventricul drept; HTPAI = hipertensiune pulmonară arterială idiopatică; HTPE = hipertensiune pulmonară ereditară; IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; HTA = hipertensiune arterială; VS = ventricul stâng. a Clasa de recomandări. b Nivelul de dovezi. c Referințe ce susțin recomandările. d Vezi și recomandările pentru HTPA asociată bolilor cardiace congenitale cu șunt		

Tabel 22. Recomandări pentru terapia cu blocanții canalelor de calciu (BCC) la pacienții ce răspund la testul acut de vasoreactivitate		
Recomandări	Clasa	Nivelul
Nu sunt recomandate doze mari de BCC la pacienții cu HTPAI, HTPE și HTPIM care răspund la testul de vasoreactivitate acută.	I	C
Se recomandă urmărire atentă cu reevaluare completă după 3-4 luni de tratament (inclusiv CCD) la pacienții cu HTPAI, HTPE și HTPIM tratați cu doze mari de BCC.	I	C
Se recomandă doze mari de BCC administrate în mod continuu la pacienții cu HTPAI, HTPE sau HTPIM și CF-OMS I sau II alături de îmbunătățirea funcției hemodinamice (chiar normalizare).	I	C
Se recomandă inițierea terapiei specifice HTPA la pacienții cu CF-OMS III sau IV sau cei fără de îmbunătățirea funcției hemodinamice chiar după administrarea unor doze mari de BCC.	I	C
Nu sunt indicate doze mari de BCC la pacienții fără studiu al vasoreactivității sau non-responderi decât dacă dozele standard sunt prescrise pentru alte indicații (ex. fenomen Raynaud)	III	C

Notă: BCC – Blocanții canalelor de calciu; HTPAI– hipertensiunea pulmonară arterială idiopatică; HTPAE– hipertensiunea pulmonară arterială ereditară; HTPAIM– hipertensiunea pulmonară arterială indusă de medicamente; CCD-cateterism cardiac drept; CF-OMS- clase funcționale OMS

Tabel 23. Recomandări pentru un tratament eficace cu monoterapie la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (grupa 1) conform claselor funcționale OMS. Clasele de medicamente sunt listate în ordine alfabetică, iar substanțele active sunt listate în ordine alfabetică în cadrul fiecărei clase.

		Clasa ^a – Nivelul ^b						
		CF-OMS II		CF-OMS III		CF-OMS IV		
Blocanții canalelor de calciu		I	C^c	I	C^c	-	-	
Antagoniști ai receptorilor de endotelină	Ambrisentanum*	I	A	I	A	IIb	C	
	Bosentanum*	I	A	I	A	IIb	C	
	Macitentan*	I	B	I	B	IIb	C	
Inhibitori ai phosphodiesterazei-5	Sildenafilum	I	A	I	A	IIb	C	
	Tadalafilum*	I	B	I	B	IIb	C	
	Vardenafilum**	IIb	B	IIb	B	IIb	C	
Stimulatorii guanilat ciclazei	Riociguat*	I	B	I	B	IIb	C	
Prostanoide	Epoprostenol ¹ sodium	intravenos	-	-	I	A	I	A
	Iloprostum*	inhalat	-	-	I	B	IIb	C
		intravenos	-	-	IIa	C	IIb	C
	Treprostnil ¹ sodium	subcutan	-	-	I	B	IIb	C
		Inhalat**	-	-	I	B	IIb	C
		intravenos	-	-	IIa	C	IIb	C
		oral**	-	-	IIb	B	-	-
Beroprostum sodium*	-	-	IIb	B	-	-		
Agonist al IP-receptorilor de prostaciline	Selexipag (oral)**	I	B	I	B	-	-	

Notă: CF-OMS-clasele funcționale OMS; a-Clasa de recomandări; b- nivelul de evidență; c- numai cu răspuns pozitiv la testul acut de vasoreactivitate; * - produse, care nu sunt înregistrate în R.Moldova; ** - produse care nu au fost aprobate de agenția europeană a medicamentului la momentul publicării ghidului

Tabel 24. Recomandări pentru inițierea tratamentului medicamentos combinat pentru pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (grup 1) conform claselor funcționale OMS. Clasele de medicamente sunt listate în ordine alfabetică, iar substanțele active sunt listate în ordine alfabetică în cadrul fiecărei clase.

Măsurile / tratament	Clasa ^a – Nivelul ^b					
	CF-OMS II		CF-OMS III		CF-OMS IV	
Ambrisentanum +tadalafilum	I	B	I	B	IIb	C
Alți ARE +PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentanum + sildenafilum + i.v. epoprostenol sodium	-	-	IIa	C	IIa	C
Bosentanum + i.v. epoprostenol sodium	-	-	IIa	C	IIa	C
Alți ARE sau PDE-5i + s.c. Treprostnil sodium	-	-	IIb	C	IIb	C
Alți ARE sau PDE-5i + alți analogi de prostacilină i.v.	-	-	IIb	C	IIb	C

Notă: CF-OMS-clasele funcționale OMS; a-Clasa de recomandări; b- nivelul de evidență; ARE - antagonist a receptorilor de endotelină; PDE-5i – inhibitori ai fosfodiesterazei-5

Tabel 25. Recomandări pentru tratamentul medicamentos combinat secundar pentru pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (grup 1) conform claselor funcționale OMS. Clasele de medicamente sunt listate în ordine alfabetică, iar substanțele active sunt listate în ordine alfabetică în cadrul fiecărei clase.

Măsurile / tratament	Clasa ^a – Nivelul ^b					
	CF-OMS II		CF-OMS III		CF-OMS IV	
Macitentan asociat cu Sildenafilum	I	B	I	B	IIa	C
Riociguat asociat cu Bosentanum	I	B	I	B	IIa	C
Selexipag ^{**} asociat cu ARE sau/si PDE-5i	I	B	I	B	IIa	C
Sildenafilum asociat cu Epoprostenol sodium	-	-	I	B	IIa	B
Treprostinil sodium inhalat cu sildenafilum sau bosentanum	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Iloprostum inhalat asociat cu Bosentanum	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Tadalafilum asociat cu Bosentanum	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Ambrisentanum asociat cu Sildenafilum	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Bosentanum asociat cu Epoprostenol sodium	-	-	IIb	C	IIb	C
Bosentanum asociat cu Sildenafilum	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Sildenafilum asociat cu Bosentanum	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Alte combinații duble	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Alte combinații triple	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Riociguat asociat cu Sildenafilum sau alt PDE-5i	III	B	III	B	III	B

Notă: CF-OMS-clasele funcționale OMS; a-Clasa de recomandări; b- nivelul de evidență; ARE - antagonist al receptorilor de endotelina; PDE-5i – inhibitori ai fosfodiesterazei-5;**- produse care nu au fost aprobate de agenția europeană a medicamentului la momentul publicării ghidului

Tabel 26. Recomandări pentru tratament medicamentos intensiv eficace prin septostomie atrială cu balon și transplant pulmonar la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (grup 1) conform claselor funcționale OMS.

Măsurile / tratament	Clasa ^a – Nivelul ^b					
	CF-OMS II		CF-OMS III		CF-OMS IV	
Spitalizarea într-o unitate intensivă a pacienților cu HTP cu FCC înaltă (>110 b/min), hipotensiune (presiune sistolică <90 mmHg), diureza scăzută și nivelul crescut de lactat datorat sau nu comorbidităților	-	-	-	-	I	C
Suport inotrop se recomandă pacienților hipotensivi	-	-	I	C	I	C
Transplantul pulmonar se recomandă pacienților ce nu au un răspuns adecvat la tratament medical maximal administrat	-	-	I	C	I	C
Septotomia atrială cu balon poate fi considerată o cale disponibilă după ineficacitatea maximală a terapiei medicale	-	-	IIb	C	IIb	C

Notă: CF-OMS-clasele funcționale OMS; a-Clasa de recomandări; b- nivelul de evidență; HTP – hipertensiune pulmonară; FCC – frecvența contracțiilor cardiace

Tabel 27. Efecte adverse, interacțiuni și contraindicații asociate cu terapia HTPA					
Grupa de medicamente	Medicamentul	Calea de administrare	Efecte adverse	Interacțiuni	Contraindicații
ARE	Ambrisentan	Oral	Injurie hepatică (se recomandă monitorizarea lunară a testelor hepatice) Teratogenitate Edeme ale membrelor inferioare Congestie nazală	Ciclosporina A Inhibitori CYP3A	Sarcină Lactație Afectare hepatică moderată sau severă
	Bosentan	Oral	Injurie hepatică (se recomandă monitorizarea lunară a testelor hepatice) Teratogenitate Anemie Edeme Hiperemie Sincopă	Reduce efectivitatea contraceptivelor hormonale Pot reduce eficacitatea simvastatinei și a altor statine metabolizate prin citocromul P450 3A Rifampicina scade efectul bosentanului	Sarcină Administrarea concomitentă a cilosporinei A sau glibenclamidei Hipersensibilitate Afectare hepatică moderată sau severă
PDE-5i	Sildenafil	Oral	Cefalee Hiperemie Dispepsie Epistaxis	Ritonavir și alți inhibitori ai citocromului P4503A Alți PDE-5i Poate interacționa cu α -blocați sau amlodipină Nitrați	Nitrați Hipersensibilitate Boala pulmonară veno-coluzivă A se administra cu precauție la pacienți cu condiții clinice care pot fi afectate negativ de efectul vasodilatator
	Tadalafil	Oral	Cefalee Hiperemie Mialgie	Ritonavir și alți inhibitori ai citocromului P4503A Alți PDE-5i Poate interacționa cu α -blocați sau amlodipină Nitrați	Nitrați Hipersensibilitate Boala pulmonară veno-coluzivă A se administra cu precauție la pacienți cu condiții clinice care pot fi afectate negativ de efectul

					vasodilatator
Prostanoizi	Epoprostenol	i/v	Cefalee Greață, vomă Hiperemie Dureri la nivelul mandibulei	Acțiune agonistă de scădere a tensiunii arteriale cu diureticele, preparatele antihipertensive și alți agenți vasodilatatori Crește riscul hemoragic în combinație cu anticoagulantele și antiplachetarele Poate crește concentrația digoxinei în ser	Insuficiență cardiacă congestivă cauzată de disfuncția sistolică de ventricul stâng Hipersensibilitate Nu se recomandă scăderea bruscă a dozei sau suspendarea bruscă
	Iloprost	Inhalator	Tuse Cefalee Hiperemie Dureri la nivelul mandibulei	Acțiune agonistă de scădere a tensiunii arteriale cu diureticele, preparatele antihipertensive și alți agenți vasodilatatori Crește riscul hemoragic în combinație cu anticoagulantele Având în vedere timpul de înjumătățire, necesită administrare frecventă (de 6 ori/zi)	Nu există contraindicații A se evita administrarea la pacienții cu tensiunea arterială sistolică \leq 85mmHg A se întrerupe la pacienții cu hipertensiune pulmonară venoasă dacă este prezent edemul pulmonar
	Treprostinil	Inhalator i/v s/c	<i>S/c</i> : dureri la locul injecției <i>I/v</i> : risc de sepsis Cefalee Diaree Greață Hiperemie <i>Inhalator</i> : tuse Cefalee Iritații ale mucoasei faringelui Greață Hiperemie	Acțiune agonistă de scădere a tensiunii arteriale cu diureticele, preparatele antihipertensive și alți agenți vasodilatatori Crește riscul hemoragic în combinație cu anticoagulantele Poate interacționa cu inhibitorii și	Nu există contraindicații Nu se recomandă scăderea bruscă a dozei sau suspendarea bruscă

			Sincopă	inductorii CYP2C8	
--	--	--	---------	----------------------	--

Notă: ARE - antagonist al receptorilor de endotelină; PDE-5i - inhibitori ai fosfodiesterazei-5

Algoritmul de tratament al pacientului cu hipertensiune arterială pulmonară este arătat în capitolul C 1.2.

Caseta 3. Descrierea algoritmului de tratament din capitolul C1.2.

- După confirmarea diagnosticului la un pacient cu HTPA într-un centru specializat se aprobă măsurile generale și inițierea unui tratament medicamentos dacă este necesar (tab. 20, 21).
- Testul acut de vasoreactivitate trebuie efectuat numai la pacienții cu HTPA idiopatică, ereditară sau medicamentos indusă. Pacienții vasoreactivi trebuie tratați cu doze mari de BCC (răspuns adecvat peste 3-4 luni după tratament) (Tab. 22). Pacienții care nu răspund la un tratament adecvat cu BCC trebuie tratați ca pacienți non-vasoreactivi.
- Pacienții ce nu răspund testului acut de vasoreactivitate și care au un risc mic sau intermediar (tab.17) pot fi tratați inițial cu monoterapie (tab. 23) sau terapie orală combinată (tab. 24).
- Dacă monoterapia a fost aleasă, atunci alegerea medicamentului va depinde de o varietate de factori (statutul, etichetarea, modul de administrare, interacțiuni cu alte medicamente, comorbidități, costul medicamentului și experiența medicului).
- Dacă combinația ambrisentanum plus tadalafilum a fost dovedită mai superioară monoterapiei cu unul din aceste două preparate, atunci prioritate se da acestei combinații de medicamente (tab. 24).
- La pacienții non-vasoreactivi cu risc înalt (tab. 17) se recomandă inițierea tratamentului medicamentos cu analogi ai prostacilinei intravenos (tab. 24). Epoprostenol sodium intravenos se recomandă ca monoterapie dacă reduce rata mortalității la pacienții cu HTPA cu risc înalt de îmbolnăvire (tab. 17). Poate fi considerat ca o etapă alternativă în tratamentul combinat.
- În cazul unui răspuns clinic neadecvat la monoterapie sau tratament combinat se recomandă o terapie cu trei sau patru preparate (tab. 25). Combinarea riociguatului și a inhibitorilor a 5-fosfodiesterazei sunt contraindicate.
- În cazul răspunsului clinic neadecvat la tratament combinat secundar, trebuie încercată o terapie triplă medicamentoasă (tab. 25).
- Transplantul pulmonar se recomandă pacienților ce nu au un răspuns adecvat la monoterapie sau tratament combinat medical maximal administrat (tab. 26). Septotomia atrială cu balon poate fi privită ca o cale paliativă după ineficacitatea terapiei medicale maximale.
- Algoritmul terapeutic al HTPA la copii este similar celui utilizat la adulți

C 2.4.4 Tratamentul medicamentos la pacienții cu HTPA specifică (secundară)

C 2.4.4.1 Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu patologia cardiacă congenitală la adulți

RVPi (WU m ²)	RVP(WU)	Corectabil	Clasa ^a	Nivelul ^b
<4	<2,3	Da	IIa	C
>8	>4,6	Nu	IIa	C
4-8	2,3-4,6	Evaluarea individuală a pacienților în centre terțiare	IIa	C

Notă: RVPi – indexul rezistenței vasculare pulmonare; RVP - rezistența vasculară pulmonară; WU- unități wood ; a- Clasa de recomandări; b- nivelul de evidență

Tabel 29. Recomandările pentru HTPA la adulți asociată cu boala cardiacă congenitală		
Recomandări	Clasa	Nivel
Bosentanm este indicat la pacienți cu sindrom Eisenmenger și clasa funcțională OMS III	I	B
Alți ARE, inhibitori de fosfodiesterază tip 5 și prostanoizi trebuie luați în considerație la pacienți cu Sdr. Eisenmenger	IIa	C
În lipsa hemoptiziei semnificative, tratamentul anticoagulant oral trebuie luat în considerare la pacienți cu tromboză de AP sau semne de IC	IIIb	C
Folosirea suplimentară a terapiei cu O ₂ trebuie considerată în cazurile în care aceasta poate produce o creștere consistentă a saturației arteriale în O ₂ și o reducere a simptomelor.	IIa	C
Dacă sunt prezente simptome de hipervâscozitate, de obicei când hematocritul >65%, trebuie considerată flebotomia cu înlocuire isovolumică	IIa	C
Se recomandă utilizarea suplimentară a fierului la pacienții cu nivel scăzut al feritinei plasmatic	IIIb	C
Terapia combinată poate fi considerată la pacienții cu Sdr. Eisenmenger	IIIb	C
Folosirea de BCC nu este recomandată la pacienții cu Sdr. Eisenmenger	III	C

C 2.4.4.2 Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu patologia cardiacă congenitală la adulți

Tabel 30. Recomandările pentru HTPA asociată bolilor de țesut conjunctiv		
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b
La pacienți cu HTPA asociată BȚC se recomandă algoritm terapeutic identic cu cel al pacienților cu HTPAI.	I	C
Screeningul prin ecocardiografie pentru detectarea HTP este recomandat la pacienți asimptomatici cu sclerodermie și cu alte forme de BȚC.	I	C
CCD este indicat în toate cazurile de suspiciune de HTPA asociată BȚC, mai ales când se ia în considerare terapia specifică	I	C
Indicația de tratament anticoagulant oral va fi individualizată în prezența unei predispoziții trombofilice	IIIb	C
Notă: a = Clasa de recomandare; b = Nivel de evidență; BȚC = boală de țesut conjunctiv; HTPAI = hipertensiune pulmonară arterială idiopatică; HTP = hipertensiune pulmonară; HTPA = hipertensiune pulmonară arterială; CCD = cateterismul cordului drept.		

C 2.4.4.3 Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu hipertensiunea portală

Tabel 31. Recomandările pentru HTPA asociată hipertensiunii portale		
Recomandări	Clasa	Nivel
Screeningul prin ecocardiografie al HTP este recomandat la pacienții simptomatici cu boli hepatice și/sau la candidații pentru transplant hepatic	I	B
Pacienții afectați de hipertensiune arterială pulmonară asociată cu hipertensiunea portală se recomandă a fi îndreptați în centre specializate în ambele forme de patologie	I	C
La pacienții cu HTPA asociată HP trebuie considerat același algoritm terapeutic ca și la toate formele de HTPA, ținând cont și de severitatea patologiei ficatului	I	C

Tratamentul anticoagulant nu este recomandat la pacienții cu HTPA asociată HP	III	C
Transplantul de ficat poate fi recomandat select la pacienții ce răspund bine la tratamentul HTPA	IIb	C
Transplantul de ficat nu este recomandat pacienților cu HTPA severă sau necontrolată	III	C
Nota: a = Clasa de recomandare; b = Nivel de evidență; HTPA = hipertensiune pulmonară arterială; HP = hipertensiune portală;		

C 2.4.4.4 Hipertensiunea arterială pulmonară asociată infecției cu HIV (virusul imunodeficienței umane)

Tabel 32. Recomandările pentru HTPA asociată infecției cu HIV		
Recomandări	Clasa	Nivel
Screeningul ecocardiografic la pacienții HIV asimptomatici nu este recomandat	III	C
La pacienții cu HTPA asociată infecției HIV trebuie considerat același algoritm de tratament ca la pacienții cu HTPAI, ținând cont de comorbidități și interacțiunile medicamentoase	IIa	C
Tratamentul anticoagulant nu este recomandat la pacienți din cauza lipsei datelor despre eficacitate și rata de risc	III	C
Notă: a= Clasa de recomandare; b = Nivel de evidență; HTPAI = hipertensiune pulmonară arterială idiopatică; HTPA = hipertensiune arterială pulmonară; HIV = virusul imunodeficienței umane.		

C 2.4.4.5 Boala veno-ocluzivă pulmonară și hemangiomatoza pulmonară capilară

Tabel 33. Recomandările pentru boala veno-ocluzivă pulmonară (BVOP)		
Recomandări	Clasa	Nivel
Pentru diagnosticul BVOP se recomandă a efectua examen clinic și fizic, bronhoscopie și examen radiologic	I	C
Se recomandă identificarea mutației factorului EIF2AK4 pentru a confirma diagnosticul de BVOP/HPC fără confirmarea histologică	I	C
Transferul pacienților cu BVOP/HPC la un centru de transplant pentru evaluare completă trebuie efectuat de îndată ce a fost stabilit diagnosticul.	I	C
Pacienții cu BVOP/HPC trebuie tratați doar în centre de HTP cu experiență extensivă datorită riscului de EPA asociat terapiei specifice a HTPA.	IIa	C
Notă: a = Clasa de recomandare; b = Nivel de evidență; BVOP = boala veno-ocluzivă pulmonară; HTP = hipertensiune pulmonară; EPA = edem pulmonar acut; HTPA = hipertensiune pulmonară arterială; HPC = hemangiomatoza pulmonară capilară; EIF2AK4 - factorul 2eucariotic de inițiere alfa chinaza 4		

C 2.4.4.6 Hipertensiune pulmonară pediatrică

Tabel 34. Recomandările pentru hipertensiunea pulmonară pediatrică		
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b
Algoritm de diagnostic este recomandat pentru diagnosticarea, definirea etiologiei specifice la pacienții cu HTPA din grupul pediatric	I	C
Algoritm de tratament la pacienții cu HTPA din grupul pediatric este similar cu algoritmul terapeutic a pacienților cu HTPA specifică	I	C
Pacienților cu HTPA din grupul pediatric se recomandă terapia combinată	IIa	C
Se recomandă evaluarea riscurilor pediatrice specifice	IIa	C

Notă: a = Clasa de recomandare; b = Nivel de evidență; HTPA = hipertensiune pulmonară arterială

C 2.5 Hipertensiunea pulmonară asociată afecțiunilor cordului stâng (grupul 2)

HTP este o complicație frecventă a bolilor cordului stâng (BCS), se întâmplă des să fie un "simptom" al bolii de bază și se corelează cu severitatea acesteia. HTP asociată BCS poate complica orice patologie a cordului stâng, precum valvulopatiile sau defectele congenitale. Totuși, cel mai frecvent, HTP-BCS a fost studiată în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică, cu fracție de ejecție prezervată sau redusă.

Tabel 35. Exemple de factori cheie sugestivi ai hipertensiunii pulmonare (grupul 2)

Semne clinice	Ecocardiografia	Alți factori
Vârsta >65 ani	Modificările structurale cardiace stângi: <ul style="list-style-type: none"> • Patologie valvulară a cordului stâng • Mărirea atrului stâng (>4,2 cm) • Deformarea septului interatrial spre dreapta • Disfuncția ventriculului stâng • Hipertrofia concentrică a VS cu sau fără creșterea masei VS 	ECG: <ul style="list-style-type: none"> • HVS sau/și hemibloc anterior stâng • Flutter atrial/fibrilație atrială • Bloc de fascicul stâng His • Prezența undelor Q
Semne de insuficiență cardiacă stângă	Indicii Doppler crescuți ai presiunii de umplere	Liniile Kerley B Efuziune pleurală Edem pulmonar Lărgirea atrului stâng
Caracteristica sindromului metabolic	Absența <ul style="list-style-type: none"> • Disfuncției VD • Efuziunii pericardiace 	
Istoricul patologiei cardiace (în trecut sau curentă)		
Persistența fibrilației atriale		

Notă: a = Clasa de recomandare; b = Nivel de evidență; VS = ventricul stâng; VD= ventricul drept; HVS=hipertrofie de ventricul stâng

Tabelul 36. Managementul HTP în cadrul afecțiunilor cordului stâng		
Recomandări	Clasa	Nivel
Tratamentul optimal al bolii de bază este recomandat la pacienții cu HTP cauzată de afecțiunile cordului stâng	I	C
Este recomandat cercetarea altor cauze ale HTP și supunerea acestora tratamentului înainte de a le considera secundare patologiei cordului stâng	I	C
Se recomandă evaluare invazivă performantă la pacienții cu HTP ce ar optimiza starea de volum	I	C
Pacienții cu HTP cauzată de afecțiunile cordului stâng cu un component sever pre-capilar se îndreaptă în centre specializate pentru un diagnostic complet și decizia tacticii de tratament ulterior	IIa	C
Importanța sau rolul testului acut de vasoreactivitate nu este stabilit la pacienții cu HTP cauzată de afecțiunile cordului stâng, excepție fac candidații pentru transplant cardiac	III	C
Folosirea terapiei specifice a HTPA nu este recomandată la pacienții cu	III	C

HTP cauzată de afecțiunile cordului stâng		
---	--	--

C.2.6 Hipertensiunea pulmonară asociată bolilor pulmonare sau/și hipoxemiei (grupul 3)

Bolile pulmonare cel mai frecvent asociate cu HTP sunt: BPOC, boala pulmonară interstițială și combinația dintre fibroză pulmonară și emfizem (CPFE). Sunt menționate și patologii rare precum sarcoidoza și granulomatoza cu celule Langerhans. În oricare dintre aceste boli pulmonare dezvoltarea HTP se asociază cu reducerea toleranței la efort, agravarea hipoxemiei și scăderea speranței de viață.

Terminologie	Indici hemodinamici (CCD)
BPOC/ FPI/EFPC fără HTP	PAPm < 25 mmHg
BPOC/ FPI/EFPC cu HTP	PAPm ≥ 25 mmHg
BPOC/ FPI/EFPC cu HTP severă	PAPm > 35 mmHg sau PAPm ≥ 25 mmHg în prezența unui debit cardiac mic

Notă: BPOC – boala cronică obstructivă pulmonară; FPI - fibroza pulmonară idiopatică; EFPC – emfizem și fibroză pulmonară combinată; HTP – hipertensiune pulmonară; PAPm – presiunea medie în artera pulmonară

Recomandări	Clasa	Nivel
Ecocardiografia este recomandată ca o metodă de screening noninvasivă pentru depistarea pacienților cu HTP cauzată de afecțiuni pulmonare	I	C
Pacienții cu semne ecocardiografice severe de HTP sau/și disfuncție ventriculară dreaptă sunt îndreptați în centre specializate	I	C
Tratamentul optim al bolii pulmonare de bază, inclusiv oxigenoterapia pe termen lung, la pacienții cu hipoxemie cronică este recomandat la pacienții cu HTP cauzată de afecțiuni pulmonare	I	C
Pacienții cu HTP „disproporționată” cauzată de afecțiuni pulmonare ar trebui incluși în trialuri controlate având ca țintă medicația specifică pentru HTPA	IIa	C
CCD nu este recomandat pentru pacienți cu HTP cauzată de afecțiuni pulmonare	III	C
Folosirea terapiei specifice a HTPA nu este recomandată în cazul pacienților cu HTP cauzată de afecțiuni pulmonare	III	C

Notă: a = Clasa de recomandare; b = Nivel de evidență; HTP = hipertensiune pulmonară; CCD = cateterismul cordului drept; HTPA = hipertensiune pulmonară arterială.

C.2.7 Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (grupul 4)

HTPCT reprezintă o patologie caracterizată prin remodelare vasculară pulmonară ca și consecință a tromboembolismului arterelor pulmonare mari.

Tratamentul medicamentos optim în cazul HTPCT constă în anticoagulante și diuretice; oxigenoterapie în caz de insuficiență cardiacă sau hipoxemie.

Tabel 39. Recomandările pentru hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (HTPCT)

Recomandări	Clasa	Nivel
La pacienții supraviețuitori embolismului pulmonar cu dispnee la efort trebuie luată în considerare HTPCT	IIa	C
La pacienții cu HTPCT este indicată anticoagularea orală permanentă	I	C
Pacienților cu HTPCT se recomandă asistență privind strategiile de tratament efectuată de către o echipă de experți multidisciplinari	I	C
Tratamentul recomandat pentru pacienții cu HTPCT este endarterectomia pulmonară chirurgicală	I	C
Riociguat este recomandat la pacienții simptomatici care au fost clasificați ca pacienți cu HTPCT persistentă/recurentă postoperatorie sau HTPCT inoperabilă	I	B
Angioplastia pulmonară cu balon poate fi recomandată pacienților care tehnic nu sunt operabili sau au un risc nefavorabil pentru endarterectomie pulmonară	IIb	C
Screeningul pentru HTPCT la supraviețuitorii asimptomatici după embolism pulmonar nu este recomandat	III	C
Notă: a = Clasa de recomandare; b = Nivel de evidență; HTP = hipertensiune pulmonară; HTPCT = hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică.		

C.2.8 Definiția unui centru de referință pentru hipertensiunea pulmonară

HTPA este o patologie rară. Luând în considerație că, de obicei, centrele medicale cu un volum mai mare de pacienți au rezultate mai bune, instituirea unor centre specializate de referință este susținută de organizațiile de pacienți, ca fiind clinic și economic mai rentabile. Scopul unui centru de referință este de a evalua și investiga HTP de diverse etiologii, managementul adecvat al terapiei medicamentoase specifice în cazurile cu HTPA și HTPCT, colaborarea cu alți furnizori de servicii medicale pentru obținerea celor mai bune rezultate pentru pacienți și de a desfășura activitate de audit, educație și cercetare.

Centrele de referință trebuie să posede un număr suficient de pacienți cu tratament medicamentos cronic, precum și referințe pentru a dobândi acest statut. Numărul ideal de pacienți ce ar trebui monitorizați într-un centru de referință pentru adulți, pe parcursul unui an, este recomandat a fi mai mare de 200, dintre care, cel puțin jumătate din cazuri să fie diagnosticați cu HTPA. Este recomandat ca un centru de referință să monitorizeze cel puțin 50 de pacienți cu HTPA sau HTPCT și să evalueze cel puțin doi pacienți noi cu HTPA sau HTPCT documentată pe lună. Centrele pediatrice ar trebui să monitorizeze 30-50 pacienți pe an. Aceste cifre pot fi adaptate în funcție de caracteristicile țării (distribuția populației, constrângerile geografice, etc).

Caseta 4. Facilitățile și abilitățile necesare pentru un centru de referință

1. Centrele de referință acordă îngrijire medicală oferită de o echipă multidisciplinară care trebuie să cuprindă, cel puțin:

- (a) doi medici consultanți (cardiolog și/sau pneumolog) cu experiență și interes în mod deosebit pentru HTP și participanți la sesiuni clinice de HTP pentru pacienți din spital sau ambulator, precum și la întruniri multidisciplinare;
- (b) asistentă medicală specializată;
- (c) medic radiolog cu experiență în imagistica hipertensiunii pulmonare;

- (d) medic cardiolog sau specialist în HTP cu experiență în ecocardiografie;
- (e) medic cardiolog sau specialist în HTP cu experiență în cateterismul cardiac drept și testarea vasoreactivității;
- (f) acces la centre de suport social și psihologic;
- (g) linie de gardă.
2. Pentru centrele de referință, este recomandat accesul la următoarele facilități:
- (a) o secție cu personal specializat în HTP;
- (b) o unitate de terapie intensivă specialiată în domeniu;
- (c) un centru ambulator specializat;
- (d) unitate de primiri urgențe;
- (e) posibilități diagnostice, inclusiv: ecocardiografie, computer tomografie, medicină nucleară, rezonanță magnetică nucleară, ecografie, test de efort, teste funcționale respiratorii, laborator de cateterism cardiac;
- (f) acces la tot spectrul de medicamente specific pentru HTPA și HTPCT, aprobate în țara respectivă.
3. Centrele de referință trebuie să aibă conexiuni stabilite (ex: criteriile de transfer, transferul pacientului și protocolul de management clinic) cu alte servicii medicale, care nu sunt neapărat în același loc:
- (a) genetică;
- (b) centru pentru boli de țesut conjunctiv;
- (c) planificare familială;
- (d) serviciu de chirurgie ce poate efectua endarteriectomie pulmonară;
- (e) centru de transplant pulmonar;
- (f) centru de boli congenitale cardiace ale adultului.
4. Centrele de referință ar trebui să aibă un program de audit clinic al aderenței la ghiduri și prognostic clinic, inclusiv analiza supraviețuirii. În țările unde există mai mult decât un centru de referință, se recomandă efectuarea comparației între rezultatele acestor.
5. Centrele de referință ar trebui să participe în colaborare la proiecte clinice de cercetare despre HTPA și HTPCT, care să includă trialuri clinice de fază a II-a și a III-a.
6. Centrele de referință ar trebui să furnizeze educație continuă personalului medical privind toate aspectele clinice ale HTP, precum și criteriile de transfer al pacienților. În mod particular, educația trebuie să vizeze atât tinerii doctori aflați în pregătire, cât și colegii specialiști.
7. Centrele de referință ar trebui să ia în considerare participarea la dezvoltarea și buna desfășurare a unui sistem de comunicare între centrele de HTP din aceeași țară (acolo unde există mai multe centre de referință).
8. Centrele de referință ar trebui să aibă o legătură directă cu asociațiile naționale și/sau europene ale pacienților cu HTP.

Tabel 40. Recomandări pentru centrele de referință a HTP

Recomandări	Clasa	Nivel
Centrele de referință furnizează îngrijire medicală oferită de o echipă multidisciplinară (cardiolog, pneumolog, asistent medical specializat, radiolog, suport social și psihologic, linie de gardă)	I	C
Centrele de referință trebuie să aibă conexiuni directe și modalități rapide de transfer al pacienților către alte centre (cum ar fi cele de BȚC, planificare familială, endarterectomie pulmonară, transplant pulmonar sau centrele de boli congenitale cardiace ale adultului)	I	C
Un centru de referință trebuie să urmărească cel puțin 50 de pacienți cu HTPA sau HTPCT și trebuie să evalueze cel puțin 2 pacienți nou transferați pe lună cu HTPA sau HTPCT documentate	IIa	C
Centrul de referință trebuie să efectueze cel puțin 20 teste de vasoreactivitate	IIa	C

pe an la pacienți cu HTPA		
Centrele de referință trebuie să participe la cercetări clinice privind HTPA care includ studii clinice de faza II și III	IIa	C
Notă: a = Clasa de recomandare; b = Nivel de evidență; HTPA = hipertensiune arterială pulmonară; HTPCT = hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică, BȚC = boli de țesut conjunctiv.		

C 2.9 Mesaje de reținut

Diagnosticul HTP		
CCD este recomandată pentru a confirma diagnosticul de HTPA (Grup 1) și pentru a stabili strategia terapeutică.	I	C
Testarea vasoreactivității este recomandată la pacienții cu HTPAI, HTPAE și HTP indusă de medicamente pentru a determina pacienții care pot fi tratați cu doze mari de BCC.	I	C
Severitatea HTPA		
Se recomandă evaluarea severității HTPA cu ajutorul datelor sugerate de: examenul clinic, testele de efort, indici biochimici și ecocardiografici, evaluarea statutului hemodinamic (tab. 16, 17) și urmărirea în dinamică a pacienților stabili fiecare 3-6 luni (tab.17).	I	C
Măsurile generale pentru HTPA		
Se recomandă evitarea sarcinii la paciențele cu HTPA	I	C
Tratamentul HTPA		
Se recomandă asigurarea îngrijirilor în centrele de referință de către o echipă multidisciplinară (cardiolog și pneumolog, asistente medicale specializate, radiolog, suport psihologic și social, linie de gardă).	I	C
Monoterapia cu medicamente aprobate este recomandată pentru pacienții cu HTPA fără tratament anterior, cu un risc mic sau intermediar (tab. 22).	I	A
Inițierea terapiei orale combinate cu medicamente aprobate este recomandată pentru pacienții cu HTPA fără tratament anterior, cu un risc mic sau intermediar (tab. 23).	I	B
Tratamentul medicamentos combinat secundar este recomandat la pacienții cu răspuns inadecvat la monoterapia inițială sau la terapia combinată dublă (tab. 24).	I	B
Recomandări pentru bolile cordului stâng și bolile pulmonare		
Aplicarea terapiei aprobate pentru HTPA nu este recomandată la pacienții cu HTP datorată bolilor cordului stâng sau bolilor pulmonare	III	C
Recomandări pentru HTPCT		
Endarterectomia pulmonară chirurgicală în stop circulator cu hipotermie profundă este recomandată la pacienții cu HTPCT și se recomandă ca evaluarea operabilității și decizia privind strategiile terapeutice alternative (terapia medicamentoasă sau angioplastia pulmonară cu balon) să fie efectuate de către o echipă multidisciplinară de experți.	I	C

Notă: BCC- blocați ai canalelor de calciu, CCD-cateterism cardiac drept, HTP- hipertensiune pulmonară, HTPA- hipertensiune pulmonară arterială, HTPAE- hipertensiune pulmonară arterială ereditară, HTPAI- hipertensiune pulmonară arterială idiopatică, HTPCT- hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Instituțiile de AMP</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Medic de familie; · Asistenta medicului de familie. <p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Tonometru; · Fonendoscop; · Electrocardiograf; · Pulsoximetru; · Laborator clinic standard pentru determinări: hemograma; INR; creatinina serică; sodiu; potasiu; ALT/AST (la pacienții ce administrează antagonist al receptorilor de endotelină); peptida natriuretică NT-proBNP. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxigen; • Anticoagulante orale (warfarinum, acenocoumarolum); • Blocanți ai canalelor de calciu (nifedipinum, amlodipinum, diltiazemum).
<p>D.2. Instituții consultativ-diagnostice teritoriale</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medic terapeut; • Medic funcționalist; • Radiolog; • Medici consultați: pulmonolog, cardiolog și a. • Medic de laborator; • Asistente medicale. <p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tonometru; • Fonendoscop; • Electrocardiograf; • Pulsoximetru; • Cabinet de diagnostic funcțional dotat • Ecocardiograf • Spirograf • Cabinet radiologic; • Fibrobronhoscop; • Laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (INR, ALT, AST, LDH, bilirubinei și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice, coagulogramei (timpului protrombinei, timpului de recalcificare activat, fibrinogenului), ionogramei – Na, K, Cl, peptida natriuretică NT-proBNP); • Laborator microbiologic. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxigen; • Anticoagulante orale (warfarinum, acenocoumarolum); • Blocanți ai canalelor de calciu (nifedipinum, amlodipinum, diltiazemum); • Diuretice (furosemidum, torasemidum, spironolactonum);

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bronhodilatatoare.</i>
D.3.Secțiile de terapie ale spitalelor raionale, municipale	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • Medic terapeut; • Medic funcționalist; • Radiolog; • Medici consultanți: pulmonolog, cardiolog, endocrinolog, neurolog etc.; • Medic de laborator; • Asistente medicale.
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • Tonometru; • Fonendoscop; • Electrocardiograf; • Pulsoximetru; • Cabinet de diagnostic funcțional dotat; • Ecocardiograf • Spirograf • Cabinet radiologic; • Fibrobronhoscop; • Laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (INR, ALT, AST, LDH, bilirubinei și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice, coagulogramei (timpului protrombinei, timpului de recalcificare activat, fibrinogenului), ionogramei – Na, K, Cl, peptida natriuretică NT-proBNP, D-dimeri); • Laborator microbiologic.
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Oxigen; • Anticoagulante orale (warfarinum, acenocoumarolum); • Antagoniști ai receptorilor de endotelină (ambrisentanum, bosentanum, macitentan); • Inhibitor al fosfodiesterazei-5 (sildenafilum,); • Blocanți ai canalelor de calciu (nifedipinum, amlodipinum, diltiazemum); • Diuretice (furosemidum, torasemidum, spironolactonum); • Bronhodilatatoare; • Nitrați; • Glicozide cardiace (digoxinum); • Antiaritmice; • Antibacteriene; • Preparate hormonale; • Expectorante.
	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic internist, • medic-funcționalist, • medic-imagist, • medic angiografist, • medic-endoscopist,

D.4. Secțiile de cardiologie și pneumologie ale clinicilor republicane (centrul de referință pentru hipertensiunea pulmonară)	<ul style="list-style-type: none"> • medic de laborator, • asistente medicale, • acces la consultații calificate: pneumolog, cardiolog, neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg, imunolog.
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • Tonometru; • Fonendoscop; • Pulsoximetru; • Electrocardiograf; • Aparat Doppler+2D; <ul style="list-style-type: none"> • Cabinet de diagnostic funcțional dotat; • Ecocardiograf • Spirograf • Cabinet radiologic; • Fibrobronhoscop; • Ultrasonograf; • Complex rezonanța magnetică nucleară; • Tomograf computerizat spiralat; • Laborator de cateterism cardiac, angiografie și angioplastie; • Laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (INR, ALT, AST, LDH, bilirubinei și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice, coagulogramei (timpului protrombinei, timpului de recalcificare activat, fibrinogenului), ionogramei – Na, K, Cl, peptida natriuretică NT-proBNP, D-dimeri, troponine); • Laborator microbiologic.
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Oxigen; • Anticoagulante orale (warfarinum, acenocoumarolum); • Inhibitor al fosfodiesterazei-5 (sildenafilum); • Antagoniști ai receptorilor de endotelină (ambrisentanum, bosentanum, macitentan); • Prostanoides (beroprostum sodium, epoprostenol sodium, iloprostum, treprostinil sodium); • Blocanți ai canalelor de calciu (nifedipinum, amlodipinum, diltiazemum); • Diuretice (furosemidum, torasemidum, spironolactonum); • Bronhodilatatoare; • Nitrați; • Glicozide cardiace; • Antiaritmice; • Antibacteriene; • Preparate hormonale; • Expectorante.

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metode de calcul al indicatorilor	
1.	Efectuarea screening-ului familial al rudelor pacienților cu HTPAi la nivelul medicinei primare	Ponderea persoanelor cu risc de dezvoltare a HTPAi (rudele pacienților cu diagnosticul confirmat de HTPAi aflați la evidență)	Numărul rudelor de prima linie a pacienților cu diagnostic confirmat de HTPAi, supuși examenului de screening în ultimele 6 luni pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de rude de prima linie a pacienților cu diagnostic confirmat de HTPAi, care s-au aflat sub supravegherea medicului de familie și specialist în ultimele 6 luni pe parcursul ultimului an.
2.	Sporirea ponderii pacienților cu HTPAi, cărora li se administrează tratatamentul specific permanent	Ponderea pacienților cu HTPAi supuși tratamentului permanent în ultimele 6 luni	Numărul de pacienți, cărora li se administrează tratament permanent în ultimele 6 luni , pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de HTPAi, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist în ultimele 6 luni pe parcursul ultimului an
3.	Ameliorarea rezultatului tratamentului pacienților cu HTPAi prin modificarea schemei de tratament, în situația în care prin tratamentul precedent nu au fost atinse scopurile	Ponderea pacienților cu HTPAi la care, în mod documentat, a fost modificat tratamentul (majorarea dozei preparatului administrat, suplimentarea cu preparatul din altă clasă), dacă prin tratamentul anterior scopurile nu au fost atinse pe parcursul ultimului an	Numărul de pacienți cu HTPAi, la care, în mod documentat, a fost modificat tratamentul (majorarea dozei preparatului administrat, suplimentarea cu preparatul din altă clasă), dacă prin tratamentul anterior scopurile nu au fost atinse, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de HTPAi, care se află sub supravegherea medicului de familie și al medicilor specialiști cardiolog și pneumolog pe parcursul ultimului an
4.	Sporirea ponderii pacienților cu HTPi, care beneficiază de educație în instituțiile de asistență medicală primară	Ponderea pacienților cu HTPAi veniți în instituțiile medico-sanitare în ultimele 3 luni, cărora, în mod documentat, li s-au oferit informații (discuții, ghidul pacientului cu HTP etc.)	Numărul de pacienți cu HTPAi veniți în instituțiile medicosanitare în ultimele 3 luni, cărora, în mod documentat, li s-au oferit informații (discuții, ghidul pacientului cu HTP etc.) pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de HTPAi, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an
5.	Reducerea ratei de complicații ale HTPAi,	Ponderea pacienților cu HTPAi	Numărul de pacienți cu HTPAi	Numărul total de pacienți cu HTPAi, care

	la pacienții supravegheați	supravegheați, care au dezvoltat exacerbarea HTP pe parcursul ultimului an	supravegheați, care au dezvoltat exacerbarea HTP pe parcursul ultimului an x 100	se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an
	Pondere pacienților cu HTPAi supravegheați, la care s-a dezvoltat ori a progresat hipertensiunea pulmonară pe parcursul ultimului an	Numărul de pacienți cu HTPAi supravegheați, la care s-a dezvoltat ori a progresat hipertensiunea pulmonară pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HTPAi, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an	

ANEXA

Ghidul pacientului cu hipertensiune pulmonară

Ce este hipertensiunea pulmonară?

Hipertensiunea pulmonară arterială idiopatică (HTPAi) (sau primară) este o boală rară, cu o incidență de 2 cazuri la un milion. Etiopatogenia este încă incomplet precizată. Vasoconstricția arteriolară pulmonară ar reprezenta un mecanism major. Remodelarea vasculară care are loc la nivelul patului vascular pulmonar duce la obstrucția vaselor, ceea ce contribuie la apariția hipertensiunii pulmonare. Totodată, ca urmare a leziunii și disfuncției endoteliale, are loc un dezechilibru între mediatorii vasoconstrictori și cei vasodilatatori.

Între 11% și 40% dintre pacienții cu HTPAi și 70% dintre cei cu istoric familial au mutații ale genei receptorului proteinei 2 morfogenice osoase (BMPR2); cu toate acestea, penetranța este redusă – purtătorii au un risc de 20% de a dezvolta hipertensiune pulmonară pe parcursul vieții; probabil ca de aceea în instalarea HTP sunt implicați mai mulți factori.

Pe lângă hipertensiunea pulmonară arterială idiopatică (primară) există multe forme de hipertensiune pulmonară secundară, care se asociază multor boli, cum ar fi bolile cordului stâng, bolile pulmonare sau hipoxie, în urma trombozei și/sau emboliei patului vascular pulmonar. Hipertensiunea pulmonară este mai obișnuită în formele severe ale afecțiunilor respiratorii și cardiace.

Se estimează că incidențele sunt de 1-3,3 la un million populație pe an pentru HTPi, și de 1,75-3,7 la un million populație pe an pentru hipertensiunea pulmonară datorată trombozei și/sau emboliei cornice. Prevalența HTP este estimată la 15-52 cazuri la un million populație.

Clasificarea și manifestările hipertensiunii pulmonare

Înțelegerea mai bună a mecanismelor bolii a dus la o clasificare, ce cuprinde particularitățile clinice și fiziopatologice:

Grup 1: Hipertensiune pulmonară arterială (HTPA), ce poate fi idiopatică (HTPAi) sau asociată cu alte afecțiuni – în particular, scleroza sistemică și afecțiuni cardiace congenitale

Grup 2: Hipertensiune pulmonară asociată cu bolile cordului stâng

Grup 3: Hipertensiune pulmonară datorată afectării pulmonare sau hipoxiei, ori ambele

Grup 4: Hipertensiune pulmonară datorată trombozei și/sau emboliei cronice

Grup 5: Mecanisme care nu sunt clare sau sunt multifactoriale

HTP cel mai frecvent se manifestă prin dispnee progresivă. Odată instalată disfuncția ventriculară dreaptă, pacienții pot avea vertij și sincope. Pe parcursul bolii pot apărea și alte simptome, precum edemul periferic și ascita. La unii pacienți pot apărea durerile toracice inclusiv cu caracter anginos, care au mecanisme complexe. Pacienții sunt predispuși apariției tahiaritiilor, ce pot provoca decompensări cardiace. Hemoptizia, deși rară, poate surveni în cazurile de sindrom Eisenmenger și în cele de hipertensiune pulmonară datorată trombozei și/sau emboliei cronice, unde arterele bronșice pot fi lărgite. Semnele sugestive pentru hipertensiune pulmonară sunt murmurul sistolic de regurgitare tricuspidiană, presiunea venoasă jugulară crescută, edemul sau ascita, însă ele pot fi subtile ori absente în stadiile timpurii ale bolii.

Când poate fi suspectată hipertensiunea pulmonară?

Hipertensiunea pulmonară este diagnosticată prin evaluări sistematice ale pacientului dispneic și prin screeningul celor cu risc crescut. Dispneea progresivă fără o cauză determinantă, în absența simptomelor ori a semnelor respiratorii sau a patologiei cardiace stângi, este sugestivă. Există protocoale de screening pentru persoanele încadrate în grupuri cu risc crescut. Centrele de reumatologie efectuează anual screeningul pacienților cu scleroză sistemică, iar candidații la

transplant hepatic sunt investigați de rutină pentru hipertensiunea portopulmonară. Dispneea persistentă după un embolism pulmonar ar trebui să alerteze medicul pentru a investiga o posibilă hipertensiune pulmonară datorată trombozei și/sau emboliei cronice.

Ce investigații ar trebui realizate atunci când este suspectată hipertensiunea pulmonară?

Dacă investigațiile inițiale sugerează o posibilă hipertensiune pulmonară, sunt necesare și alte teste pentru confirmarea diagnosticului și pentru stabilirea severității și a cauzelor.

- **Teste sanguine și imunologice.** Acestea includ evaluarea de rutină hematologică și biochimică, sumarului urinei, indicilor biochimici (INR, ALT, AST, LDH, bilirubinei și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice, coagulogramei (timpului protrombinei, timpului de recalcificare activat, fibrinogenului), ionogramei – Na, K, Cl). Testarea imunologică și pentru HIV poate identifica o cauză a hipertensiunii pulmonare. Peptidul natriuretic cerebral (BNP) și N-terminal-pro-BNP au importanță prognostică. Nivelurile scăzute și îmbunătățirea valorilor după tratament sunt asociate cu rezultate mai bune.

- **Testul de mers de 6 minute** a fost evaluat intens. Oferă informații funcționale și prognostice și poate fi folosit pentru monitorizarea răspunsului la tratament. Testele de efort cardiopulmonare, la pacienții selectați, oferă mai multe detalii fiziologice și informații prognostice.

- **Electrocardiograma:** este o investigație ce ne oferă date despre hipertrofia de ventricul drept, deviația axială dreaptă, semne de suprasolicitare a atrului drept.

- **Investigații imagistice:** *Radiografia toracică* - 90% din pacienții cu HTP idiopatică au radiografiile modificate la momentul diagnosticului tip dilatare arterială pulmonară ce contrastează cu 'sărăcirea' vascularizației periferice. Se pot observa dilatarea atrului și ventriculului drept cu progresie treptată în cazurile avansate.

Scintigrafia pulmonară cu izotopi are un grad înalt de sensibilitate pentru hipertensiunea pulmonară datorată trombozei și/sau emboliei cronice și un rezultat normal exclude diagnosticul, dar o creștere renală a captării poate să identifice un șunt stâng sau să explice hipoxemia.

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție și angiografia pulmonară vizualizează arborele arterial pulmonar și oferă o multitudine de informații necesare pentru stabilirea diagnosticului. Trăsăturile directe ale bolii tromboembolice cronice sunt ocluzia, stenoza și trombiul intraluminali, iar semnele indirecte includ un model de perfuzie în mozaic. Semnele pot fi subtile și există posibilitatea nesesizării lor de către un cadru medical nespecializat în radiologie.

Rezonanța magnetică nucleară pune la dispoziție o metodă fără radiații pentru evaluarea cantitativă a structurii cardiace și a funcției sale, a prognosticului și răspunsului la tratament.

Angiografia prin rezonanța magnetică poate ține locul angiografiei prin computer tomografie pulmonară în evaluarea operabilității în cazul hipertensiunii pulmonare datorată trombozei și/sau emboliei cronice; iar rezonanța magnetică prin perfuzie este mai sensibilă ca cea cu perfuzie izotopică.

- **Cateterismul inimii drepte**

Dacă investigațiile neinvazive susțin diagnosticul de hipertensiune pulmonară, este necesar cateterismul inimii drepte pentru a confirma diagnosticul prin măsurarea directă a presiunii pulmonare. Se măsoară totodată și debitul cardiac și estimarea presiunii atriale stângi utilizând presiunea capilară pulmonară blocată. Parametrii hemodinamici (cum este presiunea atrială dreaptă, indexul cardiac, rezistența vasculară pulmonară) și saturația arterială pulmonară au o valoare prognostică importantă. Presiunea capilară pulmonară blocată crescută este sugestivă pentru hipertensiunea pulmonară datorată afectării pulmonare sau hipoxiei. Modificarile saturației în oxigen între cavitățile drepte pot sugera un șunt intracardiac.

Testarea vasoreactivității, folosind uzual oxid nitric inhalat, poate identifica pacienții cu HTPI care pot răspunde la tratamentul pe termen lung cu doze crescute de blocanți ai canalelor de calciu. Un răspuns pozitiv este definit ca o reducere cu minimum 10 mm Hg a presiunii medii în artera pulmonară, până la mai puțin de 40 mm Hg, fără nici o cădere a debitului cardiac.

Ce tratamente trebuie luate în hipertensiunea pulmonară

Terapia de susținere. Majoritatea pacienților cu hipertensiune pulmonară necesită terapie anticoagulantă. De multe ori sunt necesare diuretice pentru a trata insuficiența cardiacă. Pot fi avute în vedere cura cu digoxin și oxigenoterapia de lungă durată. Este indicată vaccinarea antigripală.

Tratamentul medical specific este indicat de un consiliu medical după selectarea lui în condițiile unui spital dotat, este supravegheat de medicul de familie în condiții de ambulatoriu și monitorizat periodic de echipa de specialiști în domeniu. Tratamentul de obicei este combinat și include câteva grupuri de medicamente specifice (antagoniștii canalelor de calciu, inhibitorii fosfodiesterazei 5, antagoniștii receptorilor de endotelină, prostaciclina și a.).

Aproximativ două treimi dintre pacienții cu hipertensiune pulmonară datorată trombozei și/sau emboliei cronice sunt candidați pentru endarterectomie pulmonară. În cazurile severe de HTP sau în cele de hipertensiune pulmonară datorată trombozei și/sau emboliei cronice inoperabile este indicat transplantul pulmonar (frecvent bilateral), ce presupune o supraviețuire totală la cinci ani de 50%, dacă nu există nici o altă posibilitate. Decompresia chirurgicală a presiunii cardiace poate fi utilă la pacienții cu HTP severă care prezintă sincope, dar fără hipoxemie severă, sau ca o punte către transplant.

Când trebuie de contactat medicul?

În principiu, orice schimbare bruscă a stării de sănătate a pacientului trebuie raportată rapid medicului. Sunt câteva situații care ar trebui să ne alarmeze:

- agravarea dispneei, accentuarea marcată a oboselii, scăderea capacității de efort
- pierderea temporară a stării de conștiință (sincopă).

Este bine ca familia să cunoască diagnosticul, evoluția, posibilele complicații și tratamentul pacientului cu HTP. Membrii familiei trebuie să fie capabili să observe evoluția clinică a pacientului cu HTP. Familia trebuie să asigure sprijinul psihologic necesar pacientului cu HTP.

Concluzii. În ciuda progreselor înregistrate în tratamentul HTP, aceasta rămâne o afecțiune cu prognostic vital rezervat. Prezentați-vă la medic imediat ce au apărut simptomele legate de boală. Recunoașteți simptomele de agravare a bolii și solicitați ambulanța sau prezentați-vă la cel mai apropiat spital de urgență. Adaptați-vă permanent modul de viață. Urmați tratamentul prescris și faceți controale medicale periodice. Respectând sfaturile date, veți putea ține sub control evoluția bolii și veți putea preveni complicațiile acesteia.

BIBLIOGRAFIE

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Paolo Badano L, Albert Barberà J, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol Ç, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Jung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Völler H, Luis Zamorano J. 2015 ESC/ERS **Guidelines** for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119.
2. D'Alto M, Scognamiglio G, Dimopoulos K, Bossone E, Vizza D, Romeo E, Vonk-Noordergraaf A, Gaine S, Peacock A, Naeije R. Right heart and pulmonary vessels structure and function. **Echocardiography**. 2015 Jan;32 Suppl 1:S3-10.
3. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008 Apr 1;117(13):1717-31.
4. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D22-33.
5. Kanwar MK, Thenappan T, Vachiery JL. **Update in treatment options** in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Jun;35(6):695-703.
6. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, Badesch DB, McGoon MD. The REVEAL **Registry risk score calculator** in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012 Feb;141(2):354-62. 5
7. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Suissa S, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: **epidemiology and registries**. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D51-9.
8. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, Palazzini M, Park MH, Tapsos VF, Sitbon O. **Treatment goals** of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25_S):D73-81.
9. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. **Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults**: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 786-8.
10. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, Massoni A, De Vito R, Lisi M, Mondillo S. **Traditional and innovative echocardiographic parameters** for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;16(1):47-52.
11. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. **Updated**

- treatment algorithm** of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.
12. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth HJ, Bossone E, D'Andrea A, Naeije R, Olschewski H, Ulrich S, Nagel C, Halank M, Fischer C. **Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve** in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 2013 Oct 29;128(18):2005-15.
 13. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JS, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, Scelsi L, D'Alto M, Olsson KM, Ulrich S, Scholtz W, Schulz U, Grünig E, Vizza CD, Staehler G, Bruch L, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S. **Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum**. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul 26;68(4):368-78.
 14. van Campen JS, de Boer K, van de Veerdonk MC, van der Bruggen CE, Allaart CP, Raijmakers PG, Heymans MW, Marcus JT, Harms HJ, Handoko ML, de Man FS, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ. **Bisoprolol in idiopathic pulmonary arterial hypertension: an explorative study**. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):787-96.
 15. Guglin M, Rajagopalan N, Anaya P, Charnigo R. **Sildenafil in heart failure with reactive pulmonary hypertension (Sildenafil HF) clinical trial (rationale and design)**. *Pulm Circ*. 2016;6(2):161-7.
 16. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides. **Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement** from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar;18(3):226-41
 17. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. **Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension**. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 (Suppl):D42–D50.
 18. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise **in healthy subjects** A systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34:888–894.
 19. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. **Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry**. *Am J Respir CritCare Med* 2006; 173:1023–1030.
 20. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Suissa S, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: **epidemiology and registries**. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl):D51–D59.
 21. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. **Genetics** and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl):D13–D21.
 22. Oudiz RJ. **Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease**. *Clin Chest Med* 2007; 28:233–241.