

Nadciśnienie płucne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease

Anna Jaroszyńska¹, Andrzej Jaroszyński^{1, 2}

¹Institut Nauk Medycznych, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

²Klinika Nefrologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

STRESZCZENIE

W badaniach z ostatnich lat wykazano, że częstość występowania nadciśnienia płucnego (PH) wzrasta od najwcześniejszych stadiów przewlekłej choroby nerek (CKD). Począwszy od 3. stadium CKD, częstość PH znacznie przekracza wartości stwierdzone w populacji ogólnej, a w grupie pacjentów leczonych hemodializami (HD) dotyczy 30–60% chorych. Dodatkowo u pacjentów poddawanych HD, jak również u chorych w okresie przeddializacyjnym, istotną część stanowią chorzy na PH prekapilarne. Prevalencja tętniczego PH u osób dializowanych jest kilaset razy wyższa niż w populacji ogólnej. Występowanie PH wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością chorych oraz gorszymi wynikami przeszczepienia nerki. Patogeneza PH w tej populacji chorych jest wieloczynnikowa i nie do końca poznana (V grupa klasyfikacji klinicznej). Do najważniejszych czynników związanych z rozwojem tej choroby zalicza się: waskulopatię mocznicową, dysfunkcję skurczową i rozkurczową mięśnia sercowego, wady zastawkowe, obecność przetok tętniczo-żylnych, przewodnienie, kalcyfikację naczyń, kontakt z błonami dializacyjnymi, dysfunkcję śródbłonnków naczyń krwionośnych, przewlekły stan zapalny.

W artykule omówiono epidemiologię, patogenezę, następstwa kliniczne oraz postępowanie dia-

gnostyczno-terapeutyczne PH w grupie pacjentów z CKD, a przede wszystkim u chorych leczonych nerkozastępczo dializami.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (6), 327–332

Słowa kluczowe: nadciśnienie płucne, przewlekła choroba nerek, hemodializa, umieralność

ABSTRACT

Recent studies have shown that the incidence of pulmonary hypertension (PH) increases from the earliest stages of chronic kidney disease (CKD). From the 3rd stage of CKD, prevalence of PH significantly exceeds the values found in the general population and in the group of hemodialysis patients (HD), PH is related to 30–60% of patients. In addition, HD patients as well as pre-dialysis patients have a significant proportion of patients with pre-capillary PH. The incidence of arterial PH in dialysis patients is several hundred times higher than in the general population. Occurrence of PH is associated with increased mortality and worse kidney transplant results. The pathogenesis of PH in this population is multifactorial and not fully understood (V group of clinical classification). The most important factors associated with the development of PH include: uremic vasculopathy, contractile and diastolic dysfunction

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński
Klinika Nefrologii
Wojewódzki Szpital Zespołowy
ul. Grunwaldzka 45, 25–001 Kielce
e-mail: jaroszynskiaj@interia.pl

of the myocardium, valvular defects, presence of arteriovenous fistulas, conduction, calcification of vessels, contact with dialysis membranes, endothelial dysfunction of the blood vessels and chronic inflammation.

The following article discusses epidemiology, pathogenesis, clinical consequences and PH diagno-

stic and therapeutic procedures in the CKD patients group, and above all in patients undergoing renal replacement therapy with dialysis.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (6), 327–332

Key words: *pulmonary hypertension, chronic kidney disease, hemodialysis, mortality*

WPROWADZENIE

Wraz z rozpowszechnieniem chorób cywilizacyjnych, takich jak nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, dyslipidemie, oraz starzeniem się społeczeństwa obserwuje się znaczny wzrost zapadalności na przewlekłą chorobę nerek (CKD, *chronic kidney disease*). W Polsce, podobnie jak w innych krajach rozwiniętych, CKD dotyczy około 12% populacji osób dorosłych, a częstość występowania tej jednostki chorobowej zwiększa się z wiekiem i dotyczy ponad 40% osób po 80. roku życia. Przewlekłą chorobę nerek uważa się za jeden z najsilniejszych czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, jak również złego rokowania w przebiegu chorób serca [1–3]. W badaniach z ostatnich lat wykazano, że nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*) wśród osób z CKD występuje znacznie częściej niż w populacji ogólnej, a CKD stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju PH. Dlatego w niniejszym artykule omówiono epidemiologię, etiopatogenezę, diagnostykę i możliwości terapeutyczne w populacji pacjentów z CKD, zwłaszcza leczonych nerkozastępczo.

EPIDEMIOLOGIA

Dane dotyczące rozpowszechnienia PH w populacji pacjentów z CKD pochodzą z relatywnie małych badań obejmujących od kilkudziesięciu do 3 tys. chorych. Dodatkowo ocenę prewalencji PH w większości przypadków prowadzono na podstawie echokardiografii, a nie cewnikowania prawego serca (RHC, *right heart catheterization*), a to ta druga metoda stanowi „złoty standard” diagnostyki PH i pozwala na odróżnienie postaci prekapilarnej od postkapilarnej. Największe badanie niedializowanych chorych z CKD w stadiach 1.–5. obejmowało 3 tys. pacjentów [4]. Jako kryteria rozpoznania PH przyjęto ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej (PASP, *pulmonary artery systolic pressure*) powyżej 35 mm Hg i/lub maksymalną prędkość fali zwrotnej trójdzielnej (TRV, *tricuspid regurgitation peak*

velocity) przekraczającą 2,5 m/s. Navaneethan i wsp. [4] wykazali, że częstość PH wzrastała wraz z zaawansowaniem CKD i w odniesieniu do kolejnych stadiów wynosiła:

- I — 5,88%;
- II — 10,9%;
- IIIa — 20,97%;
- IIIb — 21,85%;
- IV — 26,5%;
- V — 32,8%;

Bardzo zbliżone wyniki uzyskali Reque i wsp. [5] w grupie chorych z CKD w stadiach 3.–5. We wczesnych stadiach CKD (tj. 1.–2.), w których filtracja kłębuszkowa pozostaje w zakresie wartości referencyjnych, częstość występowania PH jest podobna do stwierdzanej w populacji ogólnej i wynosi 5–9% [6, 7]. Sugeruje to, że, począwszy od 3. stadium, wraz ze spadkiem współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), w naczyniach dochodzi do zmian swoistych dla CKD, które usposabiają do rozwoju PH. Wśród pacjentów leczonych nerkozastępczo dializami częstość występowania PH jest jeszcze wyższa i wynosi 30–60% zależnie od zastosowanej metodologii badań, kryteriów diagnostycznych, doboru pacjentów, chorób współtowarzyszących oraz sposobu terapii nerkozastępczej [8–11]. Wykazano, że u pacjentów leczonych dializą otrzewnową częstość występowania PH jest niższa niż w populacji osób leczonych za pomocą hemodializy (HD, *hemodialysis*) i wynosi około 30% [12]. Nie stwierdzono różnic po względem występowania PH u chorych leczonych konwencjonalną HD w porównaniu z osobami leczonymi dializą typu *high-flux* oraz hemodiafiltracją [8–11]. Zabieg przeszczepienia nerki powoduje natomiast poprawę echokardiograficzną oraz kliniczną chorych z PH [13].

Najważniejsza różnica między populacją ogólną a osobami z CKD dotyczy częstości występowania PH tętniczego (prekapilarnego). Częstość tę ocenia się na 15–50 przypadków na milion osób populacji ogólnej [14, 15]. Natomiast wśród ogółu pacjentów poddawanych HD

prekapilarne PH występuje u 0,75% chorych [16], jest zatem kilkaset razy częstsze niż w populacji ogólnej. Pabst i wsp. [17] w grupie leczonych za pomocą HD pacjentów z dusznością, której nie można było przypisać innym przyczynom, takim jak: wady zastawkowe, choroby płuc, choroby tkanki łącznej, dysfunkcja lewej komory, zatorowość płucna, nadciśnienie wrotne, przetoki tętniczo-żylne o przepływie ponad 1,5 l/min, stwierdzili prekapilarne PH aż u 13% chorych. O’Leary i wsp. [6] odwrócili założenie poprzednich badań i dokonali analizy częstości CKD wśród prawie 5 tys. chorych z PH, u których wykonano RHC. Okazało się, że CKD w stadiach 3.–5. występowała u 40% badanych. Dodatkowo autorzy potwierdzili, że choroba ta stanowi bardzo silny, niezależny czynnik ryzyka rozwoju PH.

ZNACZENIE KLINICZNE

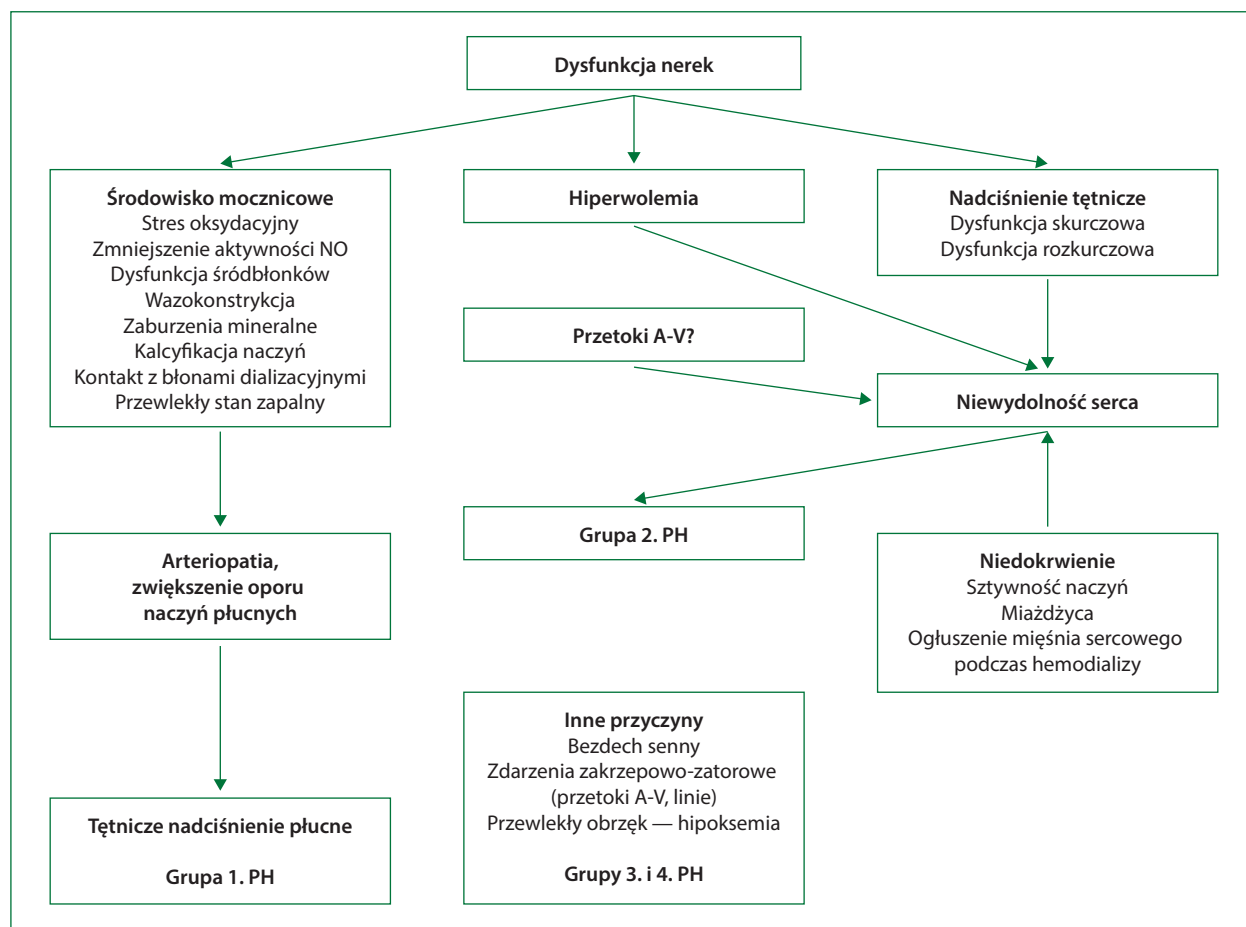
W kilku przeprowadzonych dużych badaniach wykazano, że PH u chorych dializowanych stanowi istotny czynnik złego rokowania [5, 18–20]. Agarwal i wsp. [19], jak również Reque i wsp. [5], potwierdzili, że PH stanowi

bardzo silny, niezależny czynnik ryzyka umieralności w grupie pacjentów leczonych HD, nawet po adjustacji wyników względem płci, wieku, cukrzycy, chorób serca, w tym funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory oraz innych potencjalnych czynników zakłócających. Dodatkowo PH jest czynnikiem złego rokowania u pacjentów, u których planuje się zabieg przeszczepienia nerki, a także czynnikiem ryzyka wczesnej utraty grejfu [21, 22].

PATOFIZJOLOGIA

Patofizjologia PH u chorych z CKD jest złożona i nie została do końca poznana. Dlatego PH u chorych leczonych za pomocą HD zalicza się do V grupy klasyfikacji Dana Point [14].

Duża częstość PH u chorych dializowanych wynika z jednej strony z obecności czynników swoistych dla mocznicy, które przedstawiono poniżej. Z drugiej zaś strony PH jest następstwem nagromadzenia w tej populacji klasycznych czynników usposabiających do tej choroby, takich jak choroby układu oddechowego, dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory,



Rycina 1. Potencjalne mechanizmy prowadzące do rozwoju nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*) u chorych z niewydolnością nerek; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu; A-V (*atrioventricular*) — przedsionkowo-komorowe

kolagenozy, zespół bezdechu sennego, powikłania zakrzepowo-zatorowe. W znacznej części przypadków PH może wynikać z nakładania się czynników swoistych dla mocznicy i czynników charakterystycznych dla populacji ogólnej [5, 8–10, 22].

Schematycznie potencjalne mechanizmy prowadzące do rozwoju PH u chorych z niewydolnością nerek przedstawiono na rycinie 1. Nadciśnienie tętnicze towarzyszy większości chorób nerek. Dodatkowo, wraz z postępem upośledzenia funkcji nerek, dochodzi do nadmiernego zatrzymania wody w organizmie, co również przyczynia się do wystąpienia/nasilenia nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze prowadzi do dysfunkcji rozkurczowej i skurczowej mięśnia sercowego — dobrze udokumentowanych czynników prowadzących do rozwoju niewydolności serca i PH (grupa 2.). Do rozwoju PH w mechanizmie uszkodzenia lewego serca dochodzi również wskutek sumowania się uszkodzeń powodowanych przez zabieg HD (ogłuszenia mięśnia sercowego), następstw przedwcześnie rozwijającej się i nasilonej miażdżycy oraz stwardnienia naczyń obwodowych. Prowadzi to do rozwoju zmian niedokrwiennych, których następstwem jest niewydolność serca. Dodatkowo hiperwoleミア towarzysząca pogarszającej się funkcji nerek może prowadzić do rozwoju PH poprzez inne mechanizmy niż nadciśnienie tętnicze, takie jak uszkodzenie płuc w następstwie przewlekłego zastoju, zwiększone obciążenie wstępne prawego serca, rozkurczowa i skurczowa dysfunkcja lewej komory, aktywacja procesów prozakrzepowych oraz czynników prozapalnych. Rola przewodnienia w patogenezie PH u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) potwierdzono w licznych badaniach [5, 8–10, 22]. Nie do końca określone w patogenezie PH pozostaje znaczenie przetok tętniczo-żylnych stanowiących dostęp naczyniowy z wyboru u osób leczonych za pomocą HD. Obecność przetoki przedsińkowo-komorowej (A-V, *atrioventricular*) prowadzi do zwiększenia obciążenia wstępnego prawej komory i wzrostu rzutu serca. Te zmiany hemodynamiczne w tętnicach płucnych stymulują produkcję cytokin prozapalnych i czynników wzrostu oraz aktywują układ renina-angiotensyna-aldosteron w krążeniu płucnym, co prowadzi do remodelingu naczyń płucnych z jego następstwami [16]. Rola przetok A-V jako wyłącznego czynnika rozwoju PH wydaje się mało prawdopodobna. Co prawda, Beigi i wsp. [23] wykazali, że po wytworzeniu przetoki A-V ciśnienie w tętnicy płucnej u większości pacjentów wzrasta, a zmniejszenie przepływu krwi przez przetokę A-V, poprzez chirurgiczną korektę, obniża ciśnienie w tętnicy

płucnej [20], jednak nie we wszystkich badaniach potwierdzono znaczenie przetok jako czynnika ryzyka rowoju PH u chorych poddawanych HD. Obecnie należy przyjąć, że przetoka A-V nie jest niezależnym czynnikiem prowadzącym do rozwoju PH, a jej wpływ ujawnia się u osób predysponowanych, u których występują inne czynniki usposabiające do rozwoju PH [5, 8–11, 22]. Wydaje się, że toksyny mocznicowe i szeroko pojęte tak zwane środowisko mocznicowe ma najważniejsze znaczenie w patofizjologii PH u chorych z ESRD. Wykazano, że u chorych leczonych HD w naczyniach płucnych dochodzi do rozwoju zmian zwanych waskulopatią mocznicową. Są one bardzo podobne do obserwowanych u osób z idiopatycznym prekapilarnym PH i prowadzą do zwiększonego oporu i w konsekwencji — do rozwoju tętniczej postaci PH [10]. Wiadomo, że CKD od najwcześniejszych stadiów towarzyszą subkliniczny stan zapalny oraz stres oksydacyjny, w przebiegu których dochodzi do nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych oraz endoteliny 1. U chorych poddawanych HD dodatkowo kontakt z obcymi dla organizmu błonami dializacyjnymi przyczynia się do dalszego nasilenia obu procesów. Poza stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym w przebiegu ESRD obserwuje się dysfunkcję śródbłonna naczyń, zaburzenia mineralne prowadzące do kalcyfikacji naczyń krwionośnych oraz ograniczoną produkcję tlenu azotu i tym samym wazokonstrykcję. Wszystkie wymienione czynniki prowadzą do proliferacji mięśni gładkich tętnic płucnych, remodelingu i włóknienia, czego następstwem jest wzrost ciśnienia w naczyniach płucnych [8, 10, 11, 16, 22].

Dodatkowo należy podkreślić, że u chorych z ESRD częściej niż w populacji ogólnej występują stany mogące prowadzić do rozwoju PH w mechanizmach charakterystycznych dla grup III i IV klasyfikacji Dana Point, takich jak obturacyjny bezdech senny, przewlekły obrzęk śródmiąższowy płuc, epizody zakrzepowo-zatorowe związane z obecnością przetok A-V [8, 10, 22]. Wszystko to sprawia, że przyczyny PH u chorych z ESRD są złożone, często wieloczynnikowe i nie do końca oczywiste.

OBJAWY KLINICZNE

Najczęściej występujące objawy kliniczne, takie jak: duszność, pogorszenie wydolności fizycznej, zmęczenie, omdlenia, niedociśnienie tętnicze, hipotonia podczas zabiegu HD, występują u znacznej części pacjentów leczonych dializami. Można nawet powiedzieć, że okresowo, najczęściej w związku z przewodnieniem, wymienione objawy kliniczne stwierdza się u prawie wszystkich chorych

leczonych HD. Dlatego u pacjentów z tej grupy zgłaszających duszność trudną do wytłumaczenia innymi przyczynami oraz wykazujących niestabilność krążeniową podczas zabiegu HD zawsze należy pamiętać o PH jako możliwej przyczynie wymienionych dolegliwości [16, 18, 20].

MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZE

Pacjenci ze zdiagnozowanym PH powinni zostać pouczeni o konieczności zmiany stylu życia, podjęcia umiarkowanego, regularnego wysiłku fizycznego oraz o bezwzględnej konieczności zaprzestania palenia, jeśli ten nałóg ich dotyczy. Niezbędna jest skrupulatna kontrola ciśnienia tętniczego, prowadzona jednocześnie w taki sposób, aby unikać epizodów hipotonii śróddializacyjnej. W każdym przypadku należy ocenić wielkość przepływu przez tętno tętniczo-żylną — w sytuacji, gdy jest on wysoki, trzeba rozważyć korektę dostępu naczyniowego lub zmianę sposobu terapii nerkozastępczej, chociaż nie ma pewności, że takie postępowanie będzie skuteczne. Stężenie hemoglobiny powinno być stabilne i utrzymywane w granicach 11–12 g/dl z wykorzystaniem czynników stymulujących erythropoezę (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*). Jednym z ważniejszych elementów terapii jest ustalenie optymalnej z hemodynamicznego punktu widzenia masy ciała pacjenta oraz utrzymywanie stanu nawodnienia chorego w granicach jak najbliższych normowolemii [5, 8–11, 22].

Dane dotyczące farmakoterapii PH u chorych z ESRD są ograniczone. W większości przypadków ich podstawą jest wyłącznie interpolacja wyników badań pochodzących z populacji ogólnej, analizy podgrup większych badań lub wyników badań obserwacyjnych. Tak jest w przypadku często stosowanych leków, takich jak glikozydy naparstnicy, leki moczopędne oraz leki przeciwkrzepliwe [8, 10, 11].

Digoksyna wywiera korzystne działanie u chorych z niewydolnością prawej komory spowodowaną PH [24]. W grupie chorych z CKD, zwłaszcza leczonych za pomocą HD, dawka digoksyny musi zostać odpowiednio zmniejszona w stosunku do funkcji nerek, a jej stężenie powinno być monitorowane w surowicy krwi w celu unikania przedawkowania pochodnych naparstnicy [8].

Przeciążenie wolemiczne stanowi jedną z podstawowych dróg prowadzących do PH. Leki moczopędne znajdują ograniczone zastosowanie u pacjentów z ESRD, i to jedynie u osób z resztkową funkcją nerek. Zasadniczym sposobem regulacji wolemii jest ultrafiltracja pozaustrojowa [8, 11, 15].

Leki przeciwkrzepliwe, głównie warfarynę, stosuje się przede wszystkim w leczeniu PH o etiologii zakrze-

powo-zatorowej. Rekomendowana docelowa wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) wynosi 2–3. U chorych poddawanych HD leczenie przeciwkrzepliwe jest zawsze znacznie utrudnione ze względu na konieczność podawania znacznej części z nich heparyny podczas zabiegu HD, mimo stosowanego leczenia antagonistami witaminy K. Dodatkowo należy pamiętać o wysokim ryzyku krwawienia [8, 11, 14, 15, 25].

Analogi prostaglandyn to grupa kilku leków stosowanych w leczeniu prekapilarnego PH (epoprostenol, treprostynil, beraprost). Leki te wywierają działanie wazodylatacyjne i przeciwkrzepliwe. Dane dotyczące ich skuteczności u chorych z ESRD są ograniczone. W przypadku beraprostu dostępne są wyniki jednego badania obserwacyjnego obejmującego kilkunastu leczonych za pomocą HD pacjentów z tętniczym PH [16]. Ostatnio ukazał się opis przypadku, w którym z powodzeniem zastosowano treprostynil w terapii tętniczego PH u pacjenta poddawanego HD dotychczas bezskutecznie leczonego bosentanem [26]. Mimo skąpych informacji analogi prostaglandyn mogą być stosowane u chorych leczonych za pomocą HD na ogólnych zasadach. Wiadomo również, że HD nie wpływa istotnie na farmakokinetykę leków z tej grupy [27]. Dodatkowo bezpieczeństwo beraprostu i epoprostenolu potwierdzono u chorych leczonych HD, ponieważ obie substancje stosowano w tej grupie chorych z innych wskazań, takich jak choroby naczyń obwodowych oraz dysfunkcja dostępu naczyniowego [26, 28].

W opublikowanej niedawno pracy Nishimura i wsp. [16] przedstawili wyniki terapii grupy 15 poddawanych HD pacjentów z prekapilarnym PH leczonych antagonistą receptora dla endoteliny — bosentanem. W grupie chorych leczonych bosentanem oraz beraprostem 3 lata przeżyła 1/3, natomiast w grupie pacjentów leczonych wyłącznie beraprostem wszyscy chorzy zmarli w 1. roku obserwacji. Bosentan nie wymaga zmniejszenia dawki u chorych z ESRD, konieczne jest jednak rozpoczęcie terapii od małych dawek dostosowanych do ciśnienia tętniczego pacjentów. Wydaje się, że bosentan może stanowić dobrą opcję terapeutyczną u chorych z ESRD i prekapilarnym PH.

PODSUMOWANIE

Nadciśnienie płucne jest znacznym problemem klinicznym u pacjentów z CKD, zwłaszcza w okresie schyłkowej niewydolności. Szczególną uwagę zwraca fakt niezwykle częstego występowania prekapilarnego PH.

Dłatego u chorych leczonych nerkozastępczo zgłaszających duszność trudną do wytlumaczenia innymi przyczynami oraz wykazujących niestabilność krążeniową podczas zabiegu HD zawsze należy pamiętać o PH jako możliwej przyczynie tych dolegliwości.

PIŚMIENICTWO

- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108(17): 2154–2169. doi: 10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80, indexed in Pubmed: 14581387.
- Jaroszyński A, Jaroszyńska A, Dąbrowski W, et al. Factors influencing P terminal force in lead V1 of the ECG in hemodialysis patients. *Arch Med Sci*. 2018; 14(2): 257–264. doi: 10.5114/aoms.2017.65926.
- Jaroszyński A, Dereziński T, Jaroszyńska A, et al. Association of anthropometric measures of obesity and chronic kidney disease in elderly women. *Ann Agric Environ Med*. 2016; 23(4): 636–640. doi: 10.5604/12321966.1226859, indexed in Pubmed: 28030936.
- Navaneethan SD, Roy J, Tao K, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort Investigators. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Pulmonary Hypertension in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(3): 877–886. doi: 10.1681/ASN.2014111111, indexed in Pubmed: 26386072.
- Reque J, Garcia-Prieto A, Linares T, et al. Pulmonary hypertension is associated with mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol*. 2017; 45(2): 107–114. doi: 10.1159/000453047, indexed in Pubmed: 27941345.
- O'Leary JM, Assad TR, Xu M, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: invasive hemodynamic etiology and outcomes. *Pulm Circ*. 2017; 7(3): 674–683. doi: 10.1177/2045893217716108, indexed in Pubmed: 28660793.
- Strange G, Playford D, Stewart S, et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart*. 2012; 98(24): 1805–1811. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301992, indexed in Pubmed: 22760869.
- Di Lullo L, Floccari F, Rivera R, et al. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic kidney disease: new challenge for 21st century cardiorenalologists. *Cardiorenal Med*. 2013; 3(2): 96–103. doi: 10.1159/000350952, indexed in Pubmed: 23922549.
- Zoccali C. Pulmonary hypertension in dialysis patients: a prevalent, risky but still uncharacterized disorder. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(10): 3674–3677. doi: 10.1093/ndt/gfs425.
- Kosmadakis G, Aguilera D, Carceles O, et al. Pulmonary hypertension in dialysis patients. *Ren Fail*. 2013; 35(4): 514–520. doi: 10.3109/0886022X.2013.766559, indexed in Pubmed: 23405977.
- Sarnak MJ, Roberts KE. Pulmonary hypertension in CKD: some answers, yet more questions. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(3): 661–663. doi: 10.1681/ASN.2015070819, indexed in Pubmed: 26386071.
- Zeng Y, Yang DD, Feng S, et al. Risk factors for pulmonary hypertension in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. *Braz J Med Biol Res*. 2016; 49(3). doi: 10.1590/1414-431X20154733, indexed in Pubmed: 26840710.
- Casas-Aparicio G, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, et al. The effect of successful kidney transplantation on ventricular dysfunction and pulmonary hypertension. *Transplant Proc*. 2010; 42(9): 3524–3528. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.06.026, indexed in Pubmed: 21094809.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317, indexed in Pubmed: 26320113.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(9): 1023–1030. doi: 10.1164/rccm.200510-1668OC, indexed in Pubmed: 16456139.
- Nishimura M, Tokoro T, Yamazaki S, et al. Idiopathic pre-capillary pulmonary hypertension in patients with end-stage kidney disease: effect of endothelin receptor antagonists. *Clin Exp Nephrol*. 2017; 21(6): 1088–1096. doi: 10.1007/s10157-016-1344-y, indexed in Pubmed: 27757709.
- Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35310. doi: 10.1371/journal.pone.0035310, indexed in Pubmed: 22530005.
- Ramasubbu K, Deswal A, Herdejurgan C, et al. A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance. *Int J Gen Med*. 2010; 3: 279–286. doi: 10.2147/IJGM.S12946, indexed in Pubmed: 21042428.
- Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(10): 3908–3914. doi: 10.1093/ndt/gfr661, indexed in Pubmed: 22290987.
- Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2003; 123(5): 1577–1582. doi: 10.1378/chest.123.5.1577, indexed in Pubmed: 12740276.
- Zlotnick DM, Axelrod DA, Chobanian MC, et al. Non-invasive detection of pulmonary hypertension prior to renal transplantation is a predictor of increased risk for early graft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(9): 3090–3096. doi: 10.1093/ndt/gfq141, indexed in Pubmed: 20299337.
- Kawar B, Ellam T, Jackson C, et al. Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. *Am J Nephrol*. 2013; 37(3): 281–290. doi: 10.1159/000348804, indexed in Pubmed: 23548763.
- Beigi AA, Sadeghi AM, Khosravi AR, et al. Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. *J Vasc Access*. 2009; 10(3): 160–166. doi: 10.1177/112972980901000305, indexed in Pubmed: 19670168.
- Rich S, Seidnitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998; 114(3): 787–792. doi: 10.1378/chest.114.3.787, indexed in Pubmed: 9743167.
- Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(1 Suppl): S78–S84. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.017, indexed in Pubmed: 19555861.
- Watanabe T, Abe K, Horimoto K, et al. Subcutaneous treprostinil was effective and tolerable in a patient with severe pulmonary hypertension associated with chronic kidney disease on hemodialysis. *Heart Lung*. 2017; 46(2): 129–130. doi: 10.1016/j.hrtlng.2017.01.004, indexed in Pubmed: 28189266.
- Jenkins A, Wang-Smith L, Marbury T, et al. Pharmacokinetics of treprostinil diolamine in subjects with end-stage renal disease on or off dialysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013; 61(4): 272–276. doi: 10.1097/FJC.0b013e31827e0fa9, indexed in Pubmed: 23188123.
- Kim M, Kim JiU, Kim SoMi, et al. Effectiveness of beraprost sodium in maintaining vascular access patency in patients on hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49(7): 1287–1295. doi: 10.1007/s11255-017-1586-y, indexed in Pubmed: 28409403.