

Wytyczne ESC/ERS 2022 dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego

Suplement

Opracowane przez Grupę Roboczą do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS, *European Respiratory Society*)

Poparte przez Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc (ISHLT, *International Society for Heart and Lung Transplantation*) oraz Europejską Sieć Referencyjną do spraw chorób rzadkich układu oddechowego (ERN-LUNG, *European Reference Network on rare respiratory diseases*)

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Marc Humbert (Francja), Gabor Kovacs (Austria), Marius M. Hoeper (Niemcy), Roberto Badagliacca (Włochy), Rolf M.F. Berger (Holandia), Margarita Brida (Chorwacja), Jørn Carlsen (Dania), Andrew JS Coats (Wielka Brytania), Pilar Escribano-Subias (Hiszpania), Pisana Ferrari (Włochy), Diogenes S. Ferreira (Brazylia), Hossein Ardeschir Ghofrani (Niemcy), George Giannakoulas (Grecja), David G. Kiely (Wielka Brytania), Eckhard Mayer (Niemcy), Gergely Meszaros (Węgry), Blin Nagavci (Niemcy), Karen M. Olsson (Niemcy), Joanna Pepke-Zaba (Wielka Brytania), Jennifer K. Quint (Wielka Brytania), Göran Rådegran (Szwecja), Gerald Simonneau (Francja), Olivier Sitbon (Francja), Thomy Tonia (Szwajcaria), Mark Toshner (Wielka Brytania), Jean-Luc Vachiery (Belgia), Anton Vonk Noordegraaf (Holandia), Marion Delcroix*† (Przewodnicząca z ramienia ERS; Belgia), Stephan Rosenkranz*† (Przewodniczący z ramienia ESC; Niemcy) oraz Grupa ds. dokumentów naukowych ESC/ERS (*ESC/ERS Scientific Document Group*)

Recenzenci dokumentu: Markus Schwerzmann (Koordynator Recenzji z ramienia ESC; Szwajcaria), Anh-Tuan Dinh-Xuan (Koordynator Recenzji z ramienia ERS; Francja), Andy Bush (Wielka Brytania), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Eloisa Arbustini (Włochy), Riccardo Asteggiano (Włochy), Joan-Albert Barberà (Hiszpania), Maurice Beghetti (Szwajcaria), Jelena Čelutkienė (Litwa), Maja Cikes (Chorwacja), Robin Condliffe (Wielka Brytania), Frances de Man (Holandia), Volkmar Falk (Niemcy), Laurent Fauchier (Francja), Sean Gaine (Irlandia), Nazzareno Galié (Włochy), Wendy Gin-Sing (Wielka Brytania), John Granton (Kanada), Ekkehard Grünig (Niemcy), Paul M. Hassoun (Stany Zjednoczone), Merel Hellemons (Holandia), Tiny Jaarsma (Szwecja), Barbro Kjellström (Szwecja), Frederikus A. Klok (Holandia), Aleksandra Konradi (Federacja Rosyjska), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Irene Lang (Austria), Basil S. Lewis (Izrael), Ales Linhart (Czechy), Gregory YH Lip (Wielka Brytania), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Alexander G. Mathioudakis (Wielka Brytania), Richard Mindham (Wielka Brytania), Shahin Moledina¹ (Wielka Brytania), Robert Naeije (Belgia), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Horst Olschewski (Austria), Isabelle Opitz (Szwajcaria), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Eva Prescott (Dania), Amina Rakisheva (Kazachstan), Abilio Reis (Portugalia), Arsen D. Ristić (Serbia), Nicolas Roche (Francja), Rita Rodrigues (Portugalia), Christine Selton-Suty (Francja), Rogerio Souza (Brazylia), Andrew J. Swift (Wielka Brytania), Rhian M. Touyz (Kanada/Wielka Brytania), Silvia Ulrich (Szwajcaria), Martin R. Wilkins (Wielka Brytania) i Stephen John Wort (Wielka Brytania)

Wszyscy eksperci uczestniczący w opracowaniu niniejszych wytycznych złożyli deklaracje dotyczące konfliktów interesów. Zostały one zebrane w jednym raporcie i opublikowane jako uzupełniający dokument jednocześnie z wytycznymi. Raport ten jest również dostępny na stronie internetowej ESC pod adresem www.escardio.org/Guidelines.

*Autorzy, do których należy kierować korespondencję: Stephan Rosenkranz, Clinic III for Internal Medicine (Department of Cardiology, Pulmonology and Intensive Care Medicine), and Cologne Cardiovascular Research Center (CCRC), Heart Center at the University Hospital Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 K In, Germany. Tel.: +49-221-478-32356. E-mail: stephan.rosenkranz@ukkoeln.de

Marion Delcroix, Clinical Department of Respiratory Diseases, Centre of Pulmonary Vascular Diseases, University Hospitals of Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium. Tel.: +32 16346813. E-mail: marion.delcroix@uzleuven.be

†Oboje przewodniczących w równym stopniu przyczyniło się do powstania tego dokumentu i są wspólnie autorami korespondencyjnymi.

Afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej wymieniono w Informacji o Autorach w pełnym tekście wytycznych.

¹Reprezentujący *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)*

Członków Komisji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej (CPG, ESC Committee for Practice Guidelines) wymieniono w Dodatku w pełnym tekście wytycznych.

W opracowaniu tego dokumentu uczestniczyły również inne subspecjalistyczne agendy ESC:

Asocjacje ESC: *Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP)*, *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)* oraz *Heart Failure Association (HFA)*.

Rady ESC: *Council on Cardiovascular Genomics*.

Grupy robocze (Working Groups) ESC: ds. wad wrodzonych serca u dorosłych (*Adult Congenital Heart Disease*), ds. krążenia płucnego oraz czynności prawej komory (*Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function*), ds. zakrzepicy (*Thrombosis*).

Forum Pacjentów (Patient Forum)

Treść niniejszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)/Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS) została opublikowana wyłącznie do użytku osobistego i edukacyjnego. Bez komentarza – wykorzystanie komercyjne jest dozwolone. Żadna część Wytycznych ESC/ERS nie może być tłumaczona ani powielana w jakiegokolwiek formie bez pisemnej zgody ESC i ERS. Pozwolenie można uzyskać po złożeniu pisemnego wniosku do Oxford University Press, wydawcy czasopisma „European Heart Journal” oraz strony upoważnionej do obsługi takich zezwoleń w imieniu ESC (journals.permissions@oup.com).

Zastrzeżenie: Wytyczne ESC/ERS reprezentują poglądy ESC i ERS i zostały opracowane po dokładnej analizie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy opublikowano poniższy dokument. Towarzystwa ESC/ERS nie ponoszą odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności pomiędzy wytycznymi ESC/ERS a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie organy zdrowia publicznego, w szczególności w odniesieniu do dobrego wykorzystania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Pracowników ochrony zdrowia zachęca się do pełnego uwzględnienia wytycznych ESC/ERS przy dokonywaniu oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC/ERS nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, w stosownych przypadkach i/lub w razie konieczności, z opiekunem pacjenta. Wytyczne ESC/ERS nie zwalniają też pracowników służby zdrowia z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych, uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Obowiązkiem pracownika opieki zdrowotnej jest również weryfikacja obowiązujących zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania (przepisywania).

This article has been co-published with permission in the *European Heart Journal* and *European Respiratory Journal*. © the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society 2022. All rights reserved. The articles are identical except for minor stylistic and spelling differences in keeping with each journal's style. Either citation can be used when citing this article. For permissions please e-mail: journals.permissions@oup.com.

Niniejszy artykuł został jednocześnie opublikowany w czasopismach „European Heart Journal” i „European Respiratory Journal”. ©European Society of Cardiology and the European Respiratory Society 2022. Wszystkie prawa zastrzeżone. Artykuły są identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic stylistycznych i ortograficznych zgodnych ze stylem każdego czasopisma. Prośby o zezwolenia proszę kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com.

Przetłumaczono z artykułu: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Supplementary data (European Heart Journal; 2022 — doi: 10.1093/eurheartj/ehac237).

Przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, ESC nie ponosi odpowiedzialności za treść przetłumaczonego dokumentu.

Tłumaczenie: lek. Mikołaj Młyński

Konsultacja merytoryczna wersji polskiej: prof. dr hab. n. med. Alicja Dąbrowska-Kugacka, dr hab. n. med. Michał Farkowski, prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć, prof. dr hab. n. med. Marcin Kurzyna, prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk, prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, prof. dr hab. n. med. Anetta Undas

SPIS TREŚCI

1. Skróty i akronimy	5	7. Specyficzne podgrupy tętniczego nadciśnienia płucnego	14
2. Wstęp	7	7.1. Ogólna klasyfikacja nadciśnienia płucnego u dzieci (z VI Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego)	14
2.1. Metodologia kluczowej narracji i pytań w modelu PICO	7	8. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobami lewej części serca (grupa 2.)	14
2.1.1. Generowanie pytań, podsumowanie dowodów i tworzenie zaleceń	7	8.1. Patofizjologia nadciśnienia płucnego i dysfunkcji prawej komory w grupie 2. nadciśnienia płucnego	14
2.1.2. Prezentacja zaleceń	8	8.2. Diagnostyka	16
3. Definicje i klasyfikacje	8	8.3. Kluczowe pytanie narracyjne nr 5: Czy leki dopuszczone do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego powinny być stosowane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym spowodowanym chorobami lewej części serca?	16
3.1. Kluczowe pytanie narracyjne nr 1: Czy należy przyjąć nową hemodynamiczną definicję nadciśnienia płucnego?	8	8.4. II pytanie PICO: Czy inhibitory fosfodiesterazy typu 5 należy stosować u pacjentów ze złożonym poza- i przedwłośniczkowym nadciśnieniem płucnym w przebiegu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową?	16
3.1.1. Górna granica prawidłowego średniego ciśnienia w tętnicy płucnej i naczyniowego oporu płucnego	8	8.4.1. Wnioski	16
3.1.2. Znaczenie prognostyczne nieznacznie podwyższonego średniego ciśnienia w tętnicy płucnej i naczyniowego oporu płucnego	8	8.4.1.1. Zalecenia	16
3.1.3. Górna granica prawidłowego ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej i jego znaczenie prognostyczne	9	9. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji (grupa 3.)	17
4. Epidemiologia i czynniki ryzyka	10	9.1. Kluczowe pytanie narracyjne nr 6: Czy leki dopuszczone do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego powinny być stosowane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc?	17
5. Rozpoznawanie nadciśnienia płucnego	10	9.2. Kluczowe pytanie narracyjne nr 7: Czy leki dopuszczone do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego powinny być stosowane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc?	17
5.1. Kluczowe pytanie narracyjne nr 2: Czy u objawowych pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia płucnego należy zaproponować nowe metody echokardiograficznej oceny prawdopodobieństwa występowania nadciśnienia płucnego?	10	9.3. III pytanie PICO: Czy inhibitory fosfodiesterazy 5 należy stosować u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc?	18
5.2. Kluczowe pytanie narracyjne nr 3: Czy należy zaproponować wykonywanie badań przesiewowych w celu ukierunkowania wykrywania tętniczego nadciśnienia płucnego w twardzinie układowej?	11	9.3.1. Wnioski	18
6. Tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1.)	11	9.3.1.1. Zalecenia	18
6.1. Kluczowe pytanie narracyjne nr 4: Czy w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym należy stosować strategię stratyfikacji ryzyka?	11	10. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (grupa 4.)	18
6.2. I pytanie PICO: Czy u objawowych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym należy stosować początkową dwulekową terapię doustną czy monoterapię?	12		
6.2.1. Wnioski	12		
6.2.1.1. Zalecenia	12		

10.1. Kluczowe pytanie narracyjne nr 8: Czy u pacjentów z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym należy stosować balonową angioplastykę płucną czy leczenie farmakologiczne?	18	13.8.1. Strategie wyszukiwania (główne)	25
10.2. IV pytanie PICO: Czy pacjenci z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym, których uznaje się za nieoperacyjnych, ale kwalifikują się do balonowej angioplastyki płucnej, powinni otrzymać leczenie farmakologiczne przed rozpoczęciem leczenia interwencyjnego?	18	13.8.2. PubMed	25
10.2.1. Wnioski	18	13.8.3. Cochrane	26
10.2.1.1. Zalecenia	18	13.9. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 5	26
11. Nadciśnienie płucne o niejasnym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie (grupa 5.)	18	13.9.1. PubMed	26
12. Definicja ośrodka referencyjnego zajmującego się leczeniem nadciśnienia płucnego	18	13.9.2. Cochrane	27
13. Strategie wyszukiwania	18	13.10. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 6	27
13.1. Strategie wyszukiwania literatury dla I pytania PICO	18	13.10.1. PubMed	27
13.1.1. PubMed	18	13.10.2. Cochrane	28
13.1.2. Cochrane	19	13.11. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 7	29
13.2. Strategie wyszukiwania literatury dla II pytania PICO	19	13.11.1. PubMed	29
13.2.1. PubMed	19	13.11.2. Cochrane	29
13.2.2. Cochrane	20	13.12. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 8	30
13.3. Strategie wyszukiwania literatury dla III pytania PICO	20	13.12.1. PubMed	30
13.3.1. PubMed	20	13.12.2. Cochrane	30
13.3.2. Cochrane	20	14. Diagramy PRISMA	31
13.4. Strategie wyszukiwania literatury dla IV pytania PICO	21	14.1. Diagram Prisma dla I pytania PICO	31
13.4.1. PubMed	21	14.2. Diagram Prisma dla II pytania PICO	32
13.4.2. Cochrane	21	14.3. Diagram Prisma dla III pytania PICO	33
13.5. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 1	21	14.4. Diagram Prisma dla IV pytania PICO	34
13.5.1. Strategie wyszukiwania (główne)	21	14.5. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 1	35
13.5.2. PubMed	22	14.6. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 2	41
13.5.3. Cochrane	23	14.7. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 3	43
13.6. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 2	23	14.8. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 4	44
13.6.1. Strategie wyszukiwania (główne)	23	14.9. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 5	45
13.6.1.1. Sercowo-płucny test wysiłkowy (spiroergometria) w diagnostyce nadciśnienia płucnego	23	14.10. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 6	46
13.6.1.2. Echokardiografia w diagnostyce nadciśnienia płucnego	23	14.11. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 7	47
13.6.2. PubMed	24	14.12. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 8	48
13.6.3. Cochrane	24	15. Profil dowodów narzędzia do opracowywania wytycznych	49
13.7. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 3	25	15.1. Profil dowodów narzędzia do opracowywania wytycznych dla I pytania PICO	49
13.7.1. Strategie wyszukiwania (główne)	25	15.2. Profil dowodów narzędzia do opracowywania wytycznych dla II pytania PICO	51
13.7.2. PubMed	25	15.3. Profil dowodów narzędzia do opracowywania wytycznych dla III pytania PICO	53
13.7.3. Cochrane	25	15.4. Profil dowodów narzędzia do opracowywania wytycznych dla IV pytania PICO	55
13.8. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 4	25	16. Tabele dowodów uzasadniających wydanie decyzji	56
		16.1. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w sprawie I pytania PICO	56
		16.2. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w sprawie II pytania PICO	61

16.3. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w sprawie III pytania PICO	67
16.4. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w sprawie IV pytania PICO	72
16.5. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 2	78
16.6. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 3	83
16.7. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 4	92
16.8. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 5	97
16.9. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 6	101
16.10. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 7	104
16.11. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 8	107
17. Piśmiennictwo	111

SPIS TABEL

Tabela S1. Definicja hemodynamiczna tętniczego nadciśnienia płucnego stosowana w badaniach klinicznych	9
Tabela S2. Zmienne pochodzące z badań obrazowych o znaczeniu prognostycznym i ich wartości odcięcia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym	11
Tabela S3. Zalecenia dotyczące skuteczności monoterapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego	12
Tabela S4. Potencjalnie istotne interakcje lekowe z terapiami stosowanymi w tętnicznym nadciśnieniu płucnym	13
Tabela S5. Przetrwale nadciśnienie płucne u noworodków i związane z nim zaburzenia	14
Tabela S6. Wrodzone pozawłósczkowe zmiany obturacyjne	14
Tabela S7. Zaburzenia rozwojowe płuc związane z nadciśnieniem płucnym	14
Tabela S8. Złożona wrodzona wada serca	14
Tabela S9. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do I pytania PICO	56
Tabela S10. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do II pytania PICO	61
Tabela S11. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do III pytania PICO	67
Tabela S12. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do IV pytania PICO	72
Tabela S13. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 2	78

Tabela S14. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 3	83
Tabela S15. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 4	92
Tabela S16. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 5	97
Tabela S17. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 6	101
Tabela S18. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 7	104
Tabela S19. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 8	107

SPIS RYCIN

Rycina S1. Patofizjologia nadciśnienia płucnego w przebiegu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową	15
Rycina S2. Wskazania do oceny hemodynamicznej i jej interpretacja w nadciśnieniu płucnym związanym z chorobami lewego serca	16
Rycina S3. Podejście do oceny podejrzenia nadciśnienia płucnego u pacjentów z chorobą płuc	17

Słowa kluczowe: agoniści receptora prostacykliny, analogi prostacykliny, antagoniści receptora endotelinowego, balonowa angioplastyka płucna, choroba lewego serca, choroba płuc, choroba tkanki łącznej, endarterektomia płucna, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, przeszczepienie płuca, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, nadciśnienie płucne, nadciśnienie tętnicze, stymulatory rozpuszczalnej cyklazy guanylowej, tętnicze nadciśnienie płucne, wrodzona wada serca, wytyczne

1. SKRÓTY I AKRONIMY

6MWT	(6-minute walking test), test 6-minutowego marszu
ABG	(arterial blood gas analysis), gazometria tętnicza
AE	(adverse events), zdarzenia niepożądane
ASIG	Australian Scleroderma Interest Group
BNP	(B-type natriuretic peptide), peptyd natriuretyczny typu B
BPA	(balloon pulmonary angioplasty), balonowa angioplastyka tętnic płucnych
cGMP	(cyclic guanosine monophosphate), cykliczny monofosforan guanozyny
CI	(confidence interval), przedział ufności
cmRI	(cardiac magnetic resonance imaging), obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego
COMPERA	Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension

COPD	(<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>), przewlekła obturacyjna choroba płuc	mPAP	(<i>mean pulmonary arterial pressure</i>), średnie ciśnienie w tętnicy płucnej
CpcPH	(<i>combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension</i>), złożone pozawłósczkowo-przedwłósczkowe nadciśnienie płucne	MRI	(<i>magnetic resonance imaging</i>), obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego
CPET	(<i>cardiopulmonary exercise testing</i>), sercowo-płucna próba wysiłkowa	NO-cGMP	(<i>nitric oxide–cyclic guanosine monophosphate</i>), tlenek azotu–cykliczny monofosforan guanozyny
CT	(<i>computed tomography</i>), tomografia komputerowa	NPV	(<i>negative predictive value</i>), ujemna wartość predykcyjna
CTD	(<i>connective tissue disease</i>), choroba tkanki łącznej	NT-proBNP	(<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>), N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B
CTEPH	(<i>chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension</i>), przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne	PA	(<i>pulmonary artery</i>), tętnica płucna
CTPA	(<i>computed tomography pulmonary angiography</i>), angiografia płucna metodą tomografii komputerowej	PAC	(<i>pulmonary arterial compliance</i>), podatność tętnicy płucnej
DLCO	(<i>lung diffusion capacity for carbon monoxide</i>), zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla	PaCO ₂	(<i>partial pressure of arterial carbon dioxide</i>), ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w krwi tętniczej
EKG	elektrokardiogram	PAH	(<i>pulmonary arterial hypertension</i>), tętnicze nadciśnienie płucne
ERA	(<i>endothelin receptor antagonist</i>), antagonist receptoru endotelinowego	PaO ₂	(<i>partial pressure of arterial oxygen</i>), ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej
ERS	(<i>European Respiratory Society</i>), Europejskie Towarzystwo Oddechowe	PAP	(<i>pulmonary arterial pressure</i>), ciśnienie w tętnicy płucnej
ESC	(<i>European Society of Cardiology</i>), Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne	PAWP	(<i>pulmonary arterial wedge pressure</i>), ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej
ESV	(<i>end systolic volume</i>), objętość końcowoskurczowa	PDE5i	(<i>phosphodiesterase 5 inhibitor</i>), inhibitor fosfodiesterazy typu 5
EtD	(<i>Evidence to Decision</i>), metodologia „od dowodów naukowych do zaleceń”	PH	(<i>pulmonary hypertension</i>), nadciśnienie płucne
FPHR	(<i>French Pulmonary Hypertension Registry</i>), Francuski Rejestr Nadciśnienia Płucnego	PICO	pytanie klinicznie w schemacie PICO — populacja, interwencja, porównanie, wynik (<i>population, intervention, comparator, outcome</i>)
FVC	(<i>forced vital capacity</i>), natężona pojemność życiowa	PPV	(<i>positive predictive value</i>), dodatnia wartość predykcyjna
GRADE	(<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>), metodologia typu „Klasyfikacja ocen zaleceń, rozwoju i ewaluacji”	PVD	(<i>pulmonary vascular disease</i>), choroba naczyń płucnych
HFpEF	(<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>), niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową	PVR	(<i>pulmonary vascular resistance</i>), naczyniowy opór płucny
IIP	(<i>idiopathic interstitial pneumonia</i>), idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc	PVRI	(<i>pulmonary vascular resistance index</i>), wskaźnik naczyniowego oporu płucnego
ILD	(<i>interstitial lung disease</i>), śródmiąższowa choroba płuc	QoL	(<i>quality of life</i>), jakość życia
IPF	(<i>idiopathic pulmonary fibrosis</i>), idiopatyczne włóknienie płuc	RA	(<i>right atrium/right atrial</i>), prawy przedsionek
LA	(<i>left atrium/left atrial</i>), lewy przedsionek	RCT	(<i>randomized controlled trial</i>), badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną
LAP	(<i>left atrial pressure</i>), ciśnienie w lewym przedsionku	REVEAL	<i>Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management</i>
LHD	(<i>left heart disease</i>), choroba lewego serca	RHC	(<i>right heart catheterization</i>), cewnikowanie prawego serca
LV	(<i>left ventricle/left ventricular</i>), lewa komora	RV	(<i>right ventricle/right ventricular</i>), prawa komora
LVEI	(<i>left ventricular end-diastolic volume index</i>), wskaźnik ekscentryczności lewej komory	RVEF	(<i>right ventricular ejection fraction</i>), frakcja wyrzutowa prawej komory
MESH	<i>Medical Subject Heading</i>	RVOT AT	(<i>right ventricular outflow tract acceleration time</i>), czas akceleracji w drodze odpływu z prawej komory
		SAE	(<i>severe adverse event</i>), ciężkie zdarzenie niepożądane

SPAHR	(<i>Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry</i>), Szwedzki Rejestr Tętniczego Nadciśnienia Płucnego
SPAP	(<i>systolic pulmonary arterial pressure</i>), ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej
SSc	(<i>systemic sclerosis</i>), twardzina układowa
SV	(<i>stroke volume</i>), objętość wyrzutowa serca
SVI	(<i>stroke volume index</i>), wskaźnik objętości wyrzutowej serca
TAPSE	(<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>), skurczowa amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego
TPR	(<i>total pulmonary resistance</i>), całkowity opór płucny
TR	(<i>tricuspid regurgitation</i>), niedomykalność zastawki trójdzielnej
TRPG	(<i>tricuspid regurgitation pressure gradient</i>), gradient ciśnienia fali zwrotnej trójdzielnej
VE/VCO ₂	VE/VCO ₂ (<i>ventilatory equivalent for carbon dioxide</i>), równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla
WU	(<i>Wood units</i>), jednostki Wooda

2. WSTĘP

2.1. Metodologia kluczowej narracji i pytań w modelu PICO

2.1.1. Generowanie pytań, podsumowanie dowodów i tworzenie zaleceń

Dowody naukowe, na których oparte są wytyczne praktyki klinicznej, zostały opracowane na trzy różne sposoby, łącząc różne podejścia stosowane przez dwa Towarzystwa:

- Pytania dotyczące populacji, interwencji, porównania, wyniku (PICO): cztery pytania, które uznano za kluczowe zostały sformułowane w formacie PICO i ocenione poprzez pełny systematyczny przegląd i zastosowanie podejścia *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) oraz metodyki *Evidence to Decision* (EtD). Po procesie GRADE grupa zadaniowa sporządziła listę wyników, które są uważane za ważne dla podejmowania decyzji klinicznych, i oceniła ich ważność w skali 1–9 (średnia ocen 7–9 oznacza „wynik krytyczny”, 4–6 oznacza „wynik ważny”, a 1–3 oznacza „wynik nieistotny”) [1]. Po debatach osiągnięto konsensus co do krytycznych i ważnych wyników dla każdego pytania PICO.

Systematyczne wyszukiwanie literatury zostało zaprojektowane przez specjalistów informatyki z udziałem ekspertów klinicznych. Bazy danych MEDLINE (za pośrednictwem PubMed) i Cochrane przeszukano od 1990 r. do grudnia 2020 r. Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (RCT) zostały uznane za włączane priorytetowo. Pobrane referencje zostały sprawdzone pod kątem włączenia przez lidera PICO i jednego dodatkowego członka grupy roboczej, jeśli było to konieczne. Wygenerowano diagramy PRISMA odzwierciedlające proces doboru ba-

dań. Dane z wyszukanych badań były wprowadzone do oprogramowania RevMan v. Zewnętrzni współpracownicy stworzyli profile dowodów dla każdego pytania PICO, zgodnie z podejściem GRADE. Jakość dowodów dla każdego wyniku została oceniona jako „wysoka”, „umiarkowana”, „niska” lub „bardzo niska”. Poziom jakości dowodu był początkowo oceniany jako „wysoki”, jeśli dowód pochodził z RCT, a następnie był obniżany o jeden lub dwa poziomy, jeśli wyniki poszczególnych badań były obciążone poważnym lub bardzo poważnym ryzykiem błędu systematycznego [2], istniały poważne niespójności między wynikami w różnych badaniach [3], dowody były pośrednie [4], dane były nieprecyzyjne [5], lub uznano, że prawdopodobna jest stronniczość publikacji. Grupa robocza opracowała zalecenia w formie odpowiedzi na pytania PICO z wykorzystaniem systemu GRADE EtD, który uwzględnia różne czynniki, takie jak: jakość dowodów, bilans między pożądanymi i niepożądanymi efektami, potrzeby i preferencje pacjentów, wykorzystanie zasobów, równość w zdrowiu, akceptowalność i wykonalność [6]. Każde zalecenie zostało ocenione jako „silne” lub „warunkowe”, zgodnie z zasadami GRADE [7]. Zalecenia, a także ich kierunek i siły zostały opracowane przez liderów PICO, omówione przez członków grupy roboczej na spotkaniach online i zatwierdzone w drodze głosowania 19 stycznia 2022 r.

- Kluczowe pytania narracyjne: osiem pytań, które uznano za kluczowe, zostało sformułowanych i ocenionych poprzez systematyczne przeszukiwanie literatury i zastosowanie metodyki EtD. Podobnie jak w przypadku pytań PICO, systematyczne przeszukiwanie literatury było zaprojektowane i scentralizowane przez informatyków przy udziale ekspertów klinicznych. Bazy danych MEDLINE (za pośrednictwem PubMed) i Cochrane przeszukano od 1990 roku do grudnia 2020 roku. W przypadku niektórych pytań (pytanie kluczowe 1, pytanie kluczowe 2) wyszukiwania zostały zaprojektowane i przeprowadzone przez poszczególnych członków grupy zadaniowej oraz specjalistę informatyki przed scentralizowanymi poszukiwaniami. W tych przypadkach pełniły one rolę poszukiwań głównych, które następnie uzupełniano o scentralizowane poszukiwania. Wyniki poszukiwań były przeglądane przez członków Zespołu i przedstawione w sposób opisowy. Wygenerowano diagramy PRISMA odzwierciedlające proces wyboru badań. Dowody nie zostały ocenione przy użyciu podejścia GRADE, ale przy użyciu zwykłej metodologii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Zwykła metodologia ESC została również użyta do stworzenia zaleceń. Jednak w przypadku tych pytań proces formułowania zaleceń został udokumentowany przy użyciu metodyki EtD, zgodnie z procesem Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS) [8].
- Pozostałe istotne tematy zostały ocenione przy użyciu procesu powszechnie stosowanego przy tworzeniu Wytycznych ESC. W skrócie, dla każdego tematu przeszukano literaturę i uwzględniono tylko recenzowaną

literaturę, w tym opublikowaną. Następnie utworzono tabele ocen, aby opisać poziom jakości przedstawionych zaleceń oraz jakość dowodów potwierdzających zalecenie. Tabele te zostały oznaczone kolorami dla każdej interpretacji.

2.1.2 Prezentacja zaleceń

W przypadku jakichkolwiek pytań, zalecenia są przedstawiane przy użyciu zwykłej klasyfikacji ESC. W przypadku pytań PICO zalecenia są również przedstawiane jako „silne” lub „warunkowe” zgodnie z podejściem GRADE. Dla każdego pytania wskazano także ogólną jakość przedstawionych dowodów (wysoka, średnia, niska lub bardzo niska).

3. DEFINICJE I KLASYFIKACJE

3.1. Kluczowe pytanie narracyjne nr 1: Czy należy przyjąć nową hemodynamiczną definicję nadciśnienia płucnego?

Wybranymi parametrami były średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP), ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP) i naczyniowy opór płucny (PVR); 1) normalne wartości; 2) istotność prognostyczna; 3) terapia.

3.1.1. Górna granica prawidłowego średniego ciśnienia w tętnicy płucnej i naczyniowego oporu płucnego

W 2009 roku w obszernym, systematycznym przeglądzie literatury przeanalizowano dane hemodynamiczne uzyskane podczas cewnikowania prawego serca (RHC) w spoczynku i podczas wysiłku u 1187 zdrowych osób z 47 badań. Dane wykazały, że w pozycji leżącej w spoczynku normalne mPAP wynosi $14,0 \pm 3,3$ mm Hg, a normalny PVR wynosi $0,9 \pm 0,4$ jednostek Wooda (WU) [9]. Aktualny systematyczny przegląd literatury potwierdził główne doniesienia tego badania i stanowi podstawę hemodynamicznych definicji nadciśnienia płucnego (PH). Za szczególnie wartościowe uważane są badania inwazyjnie badające hemodynamikę krążenia płucnego u zdrowych ochotników, którzy nie prezentowali żadnych objawów choroby naczyń płucnych (PVD) oraz nie byli o nią podejrzewani na podstawie oceny klinicznej. Ochotnicy poddani zostali także kompleksowym badaniom klinicznym w celu wykluczenia istotnej choroby lewej części serca lub płuc [10–26].

3.1.2. Znaczenie prognostyczne nieznacznie podwyższonego średniego ciśnienia w tętnicy płucnej i naczyniowego oporu płucnego

Zgodnie z przeglądami wszelkiej dostępnej literatury, istnieje kilka badań oceniających znaczenie prognostyczne mPAP, PVR lub PAWP w dużych zbiorach pacjentów. Ponadto, w większości badań stosowano wcześniej określone wartości odcięcia lub rzeczywiste wartości progowe dla PH w ich analizie, a w niewielu badaniach stosowano obiektywne podejście.

Maron i wsp. przeprowadzili dwie ważne analizy, retrospektywnie badając znaczenie prognostyczne mPAP [27] i PVR [28] u ponad 20 000 (i 40 000 w przypadku PVR)

amerykańskich weteranów poddanych RHC. Traktując mPAP i PVR jako zmienne ciągłe, ryzyko zgonu rosło, zaczynając od 19 mm Hg i 2,2 WU, co ilustruje kontinuum zmiany ryzyka w odniesieniu do poziomów mPAP i PVR. Znaczenie prognostyczne mPAP ≥ 19 mm Hg i PVR $\geq 2,2$ WU potwierdzono w niezależnej kohorcie ponad 3500 pacjentów [28].

W innych ogólnych kohortach pacjentów poddawanych RHC podobne progi mPAP były związane ze śmiertelnością. Asad i wsp. [29] stwierdzili, że po uwzględnieniu współzmiennych klinicznych pacjenci z mPAP 19–24 mm Hg charakteryzowali się gorszym przeżyciem w porównaniu z pacjentami z mPAP < 19 mm Hg. Douschan i wsp. [30] stwierdzili również, że nieznacznie podwyższone mPAP jest predyktorem śmiertelności, a pierwszy istotny prognostycznie próg został ustalony na podstawie analizy opartej na modelu drzewa przy mPAP ≥ 17 mm Hg. Po uwzględnieniu wieku i chorób współistniejących wartości mPAP 21–24 mm Hg były związane ze zwiększoną śmiertelnością u badanych w porównaniu z pacjentami z mPAP ≤ 20 mm Hg. Heresi i wsp. [31] odkryli również, że mPAP > 20 mm Hg wiązało się z gorszym przeżyciem, a analiza danych hemodynamicznych 1371 pacjentów, głównie rasy czarnej, poddawanych cewnikowaniu prawego i lewego serca wykazała, że mPAP ≥ 20 mm Hg było związane z gorszym rokowaniem [32].

Niektóre niedawne badania potwierdziły znaczenie prognostyczne mPAP > 20 mm Hg w określonych kohortach pacjentów. Kimura i wsp. [33] stwierdzili, że mPAP jest niezależnym czynnikiem determinującym przeżycie u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF) i próg mPAP > 20 mm Hg okazał się być optymalnym do oceny rokowania. Podobnie, próg mPAP > 20 mm Hg był rokowniczo istotny u pacjentów z twardziną układową (SSc) [34], tak samo jak próg mPAP ≥ 20 mm Hg u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc (ILD) związaną z chorobą tkanki łącznej (CTD) [35]. Pacjenci z SSc i mPAP 21–24 mm Hg częściej rozwijali mPAP ≥ 25 mm Hg w porównaniu z tymi, których mPAP wynosiło ≤ 20 mm Hg, co sugeruje, że łagodnie podwyższone mPAP jest związane z częstą progresją PVD [36, 37].

Znaczenie kliniczne PVR ≥ 2 WU badano u pacjentów z SSc w wieloośrodkowym badaniu retrospektywnym [38]. Dane sugerują, że PVR ≥ 2 WU wiąże się z klinicznie istotnym PVD i mniejszym przeżyciem. W przewlekłych chorobach lewej części serca znaczenie prognostyczne podwyższonego PVR, wstępnie zdefiniowanego na poziomie > 3 WU, zostało potwierdzone w kilku badaniach [39–41]. W niedawnym badaniu u pacjentów z mPAP ≥ 25 mm Hg (mPAP 27 mm Hg [zakres międzykwartylowy (IQR), 25–30]), PAWP ≤ 15 mm Hg i PVR < 3 WU (PVR 2,2 WU [IQR: 1,9–2,7]) otrzymujących leczenie z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) oceniano kliniczny przebieg choroby i niekorzystne zdarzenia (szacowane przeżycie w skali 1 roku i 5 lat wyniosły odpowiednio 98% i 84%; z czego zgon z powodu PAH nastąpił u 33% pacjentów) były obserwowane często, co sugeruje, że nawet niewielki wzrost PVR może mieć znaczenie kliniczne [42].

3.1.3. Górna granica prawidłowego ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej i jego znaczenie prognostyczne

Badania, które określają wartości PAWP u zdrowych osób kontrolnych są niejednorodne. W niektórych badaniach wartości są stosunkowo niskie, co sugeruje górną granicę normy ≤ 12 mm Hg [10, 20, 21, 24, 25, 43–73]. Wyniki innych badań sugerują, że PAWP u zdrowych badanych może przekraczać 12 mm Hg [11–13, 16–19, 22, 23, 26, 74–91].

Stwierdzono, że PAWP ≥ 12 mm Hg jest silnym i niezależnym predyktorem zarówno krótko-, jak i długoterminowego przeżycia po zawale mięśnia sercowego, ujawniając stopniowy wzrost 10-letniego ryzyka zgonu [92]. W niedawnym przeglądzie systematycznym potwierdzono, że podwyższone PAWP jest niezależnym predyktorem złego rokowania w niewydolności serca [93].

Zobacz kolejne rozdziały dotyczące strategii wyszukiwania (13.5) i diagramu PRISMA (14.5).

Tabela S1. Definicja hemodynamiczna tętniczego nadciśnienia płucnego stosowana w badaniach klinicznych

Nazwa leku/nazwa badania	Autor, rok wydania	Uwzględniona grupa nadciśnienia płucnego	Szczególnie wymienione hemodynamiczne kryteria włączenia
Epoprostenol	Rubina i wsp. Ann Int Med 1990 [94] Barst i wsp. NEJM 1996 [95]	Pierwotne PH	n/d
Bosentan/ BREATHE-1	Rubina i wsp. NEJM 2002 [96]	Objawowe, ciężkie PAH (pierwotne lub związane z CTD)	mPAP > 25 mm Hg, PAWP < 15 mm Hg i PVR > 3 WU
Wziewny iloprost/AIR	Olschewski i wsp. NEJM 2002 [97]	Pierwotne PH i wybrane postaci niepierwotnego PH (PH związane z supresantami apetytu, PH związane z twardziną, nieoperacyjne przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH)	mPAP > 30 mm Hg, PAWP ≤ 15 mm Hg i wskaźnik sercowy 1,5–4,0 l/min/m ²
Treprostinil s.c.	Simonneau i wsp. AJRCCM 2002 [98]	Pierwotne PH lub PH związane z CTD lub związane z wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym	mPAP ≥ 25 mm Hg, PAWP ≤ 15 mm Hg i PVR > 3 WU
Wytyczne ESC z 2004 r. Hemodynamiczna definicja PAH: PAH jest definiowane przez mPAP > 25 mm Hg w spoczynku lub > 30 mm Hg w trakcie wysiłku, przez PAWP ≤ 15 mm Hg i PVR > 3 WU [99]			
Sildenafil/SUPER	Galie i wsp. NEJM 2005 [100]	PAH (idiopatyczne, związane z CTD lub występujące po chirurgicznej naprawie wrodzonych przecieków systemowo-płucnych wykonanej co najmniej 5 lat wcześniej)	mPAP ≥ 25 mm Hg, PAWP ≤ 15 mm Hg
Ambrysentan/ARIES	Galie i wsp. Circulation 2008 [101]	PAH (idiopatyczne lub związane z CTD, zakażeniem wirusem HIV lub stosowaniem supresantów apetytu)	Zdefiniowane zgodnie z aktualnymi wytycznymi
Tadalafil/PHIRST	Galie i wsp. Circulation 2009 [102]	Objawowe PAH, które było idiopatyczne/dziedziczne lub związane ze stosowaniem supresantów apetytu, CTD, zakażeniem wirusem HIV lub wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym	mPAP ≥ 25 mm Hg, PAWP ≤ 15 mm Hg i PVR ≥ 3 WU
Wytyczne ESC/ERS dot. PH z 2009 r. Hemodynamiczna definicja PAH w wytycznych ESC/ERS: PAH to stan kliniczny charakteryzujący się obecnością przedwłośniczkowego PH (mPAP ≥ 25 mm Hg, PAWP ≤ 15 mm Hg, prawidłowy lub obniżony CO) przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH takich jak PH spowodowane chorobami płuc, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH lub inne choroby rzadkie [103, 104]			
Macytentan/SERAPHIN	Pulido i wsp. NEJM 2013 [105]	Idiopatyczne lub dziedziczne PAH lub PAH związane z CTD, naprawionym wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym, zakażeniem wirusem HIV lub używaniem narkotyków lub ekspozycją na toksyny kwalifikowały się do włączenia do badania	Zdefiniowane zgodnie z aktualnymi wytycznymi
Riociguat/PATENT-1	Ghofrani i wsp. NEJM 2013 [106]	Objawowe PAH (idiopatyczne, dziedziczne lub związane z CTD, wrodzoną wadą serca, nadciśnieniem wrotnym z marskością wątroby, przyjmowaniem supresantów apetytu lub amfetaminy)	mPAP ≥ 25 mm Hg, PVR $> 3,75$ WU
Wytyczne ESC/ERS dot. PH z 2015 r. Hemodynamiczna definicja PAH w wytycznych ESC/ERS: Termin PAH opisuje grupę pacjentów z PH (mPAP ≥ 25 mm Hg) charakteryzujących się hemodynamicznie obecnością przedwłośniczkowego PH, definowanego przez PAWP ≤ 15 mm Hg i PVR ≥ 3 WU przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH, takich jak PH spowodowane chorobami płuc, przewlekłym zakrzepowo-zatorowym PH lub innymi rzadkimi chorobami [107, 108]			
Seleksypag/GRIPHON	Sitbon i wsp. NEJM 2015 [109]	Idiopatyczne lub dziedziczne PAH lub PAH związane z zakażeniem wirusem HIV, używaniem narkotyków lub ekspozycją na toksyny, CTD lub naprawionym wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym	PVR ≥ 5 WU

Skróty: CTD, choroba tkanki łącznej; HIV, ludzki wirus upośledzenia odporności; mPAP, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PAWP, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PH, nadciśnienie płucne; PVR, naczyniowy opór płucny; WU, jednostki Wooda

4. EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Brak danych uzupełniających dla tej sekcji.

5. ROZPOZNAWANIE NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

5.1. Kluczowe pytanie narracyjne nr 2: Czy u objawowych pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia płucnego należy zaproponować nowe metody echokardiograficznej oceny prawdopodobieństwa występowania nadciśnienia płucnego?

Opierając się na nowej definicji inwazyjnie ocenianego PH, oszacowanie prawdopodobieństwa echokardiograficznego powinno odpowiadać za większą czułość w wykrywaniu mPAP >20 mm Hg, aby uniknąć pomijania przypadków ewidentnego PH. Niemniej jednak, nowa definicja PH zwiększy nakładanie się grup osób zdrowych i osób z podejrzeniem PH, co w populacji ogólnej może stanowić do 25% osób kierowanych na badanie echokardiograficzne [110]. Wysoka specyficzność i dodatnia wartość predykcyjna (PPV) są zatem kluczowe dla uniknięcia niepotrzebnego RHC u osób bez PH.

Warto zauważyć, że związek pomiędzy gradientem ciśnienia fali zwrotnej trójdzielnej (TRPG) a mierzonym inwazyjnie ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej (sPAP) jest ograniczony przy niskich gradientach ciśnienia (TRPG ≤46 mm Hg) [111]. Z tego powodu obniżenie szacowanego punktu odcięcia TRPG <31 mm Hg (prędkość TR <2,8 m/s) w celu skriningu pacjentów z PH według nowej definicji wykazuje bardzo niską specyficzność, z nieakceptowalnym PPV i umiarkowaną dokładnością bez znacznego wzrostu czułości [112]. Dostępne dane nie pozwalają na zmianę aktualnych zaleceń dotyczących progu odcięcia TRPG w ocenie echokardiograficznego prawdopodobieństwa PH. Niedawne badanie przeprowadzone przez D'Alto i wsp. [113] potwierdza strategię stosowaną w poprzednich wytycznych w przewidywaniu PH lub PVD, biorąc pod uwagę zaktualizowane hemodynamiczne definicje PH.

W tej perspektywie, inne echokardiograficzne objawy PH — takie jak stosunek wymiaru (powierzchni) podstawnych przekrojów prawej komory (RV) do lewej komory (LV) >1,0, spłaszczenie przegrody międzykomorowej (wskaźnik ekscentryczności LV [LVEI] >1,1), dopplerowski czas akceleracji w drodze odpływu RV (RVOT AT) <105 ms i/lub wcięcie śródskurczowe, wczesnorozkurczowa prędkość fali niedomykalności zastawki pnia płucnego >2,2 m/s, średnica żyły głównej dolnej >21 mm ze zmniejszoną zapadalnością wdechową i powierzchnia prawego przedsionka (RA) w końcowej fazie skurczu >18 cm² — znacznie zwiększają swoistość i ogólną dokładność badań przesiewowych pod kątem nowej definicji PH. Wśród pośrednich echokardiograficznych cech PH stosunek średnic tętnicy płucnej (PA) do pnia aorty >1 jest w stanie zwiększyć dokładność, w porównaniu ze średnicą PA >25 mm (przy braku patologii aorty lub PA). Chociaż prawidłowe wartości średnicy

PA wynoszą 18 ± 3 mm (zakres 9–29 mm) [114], wartości <29 mm zaobserwowano u nawet 25% pacjentów z PAH lub przewlekłym zakrzepowo-zatorowym PH (CTEPH) [115], podczas gdy stosunek PA do korzenia aorty >1 występuje wyjątkowo rzadko u osób zdrowych (0,008%) [116]. Niemniej jednak, punkt odcięcia dla średnicy PA >25 mm został niedawno zatwierdzony [113].

Stosunek skurczowej amplitudy ruchu pierścienia trójdzielnego (TAPSE)/sPAP, który jest nieinwazyjną miarą sprzężenia RV-PA, zapewnia dodatkowe informacje dotyczące diagnozy PH i oceny ryzyka w PAH. Wartość graniczna wynosząca <0,55 mm/mm Hg jest uważana za jeden z dodatkowych mierników prawdopodobieństwa wystąpienia PH (biorąc pod uwagę zaktualizowaną definicję) [117]. U pacjentów z PAH wartość odcięcia wynosząca >0,32 mm/mm Hg może wskazywać na niski poziom ryzyka zgonu, podczas gdy wartość graniczna <0,19 mm/mm Hg na wysokie ryzyko zgonu [118, 119].

Dodatkowo współczynniki TRPG/RVOT AT oraz TAPSE/TRPG zostały ostatnio wykorzystane, wykazując się wysoką mocą dyskryminacyjną podczas badań przesiewowych w kierunku przedwłośniczkowego PH (wartości odcięcia odpowiednio 0,37 mm Hg/ms i 0,56 mm/mm Hg), zapewniając najwyższą swoistość i dokładność, zwłaszcza u pacjentów z mPAP 20–25 mm Hg (wartości odcięcia odpowiednio 0,61 mm Hg/ms i 0,36 mm/mm Hg) [112]. Niemniej jednak, ogólna dokładność współczynników TRPG/RVOT AT i TAPSE/TRPG pozostaje suboptymalna w badaniach przesiewowych w kierunku przedwłośniczkowego PH u pacjentów z niskim TRPG, mimo że zostały one ulepszone i zewnętrznie zweryfikowane w porównaniu z samym TRPG.

Z tych powodów, echokardiograficzne prawdopodobieństwo PH powinno być interpretowane w kontekście klinicznym, biorąc pod uwagę objawy i czynniki ryzyka lub stany towarzyszące PAH i CTEPH. U objawowych pacjentów z czynnikami ryzyka lub stanami współistniejącymi z PAH i pośrednim echokardiograficznym prawdopodobieństwem wystąpienia PH należy rozważyć wykonanie dalszych badań za pomocą sercowo-płucnej próby wysiłkowej (CPET), aby poprawić dokładność algorytmu diagnostycznego wobec nowej definicji PH. W tym kontekście, sekwencyjne zestawienie nachylenia równoważnika wentylacyjnego dla dwutlenku węgla (VE/VCO₂) ≥36 u pacjentów DETECT-dodatnich z SSc umożliwiło zwiększenie swoistości i PPV, zmniejszając liczbę niepotrzebnych procedur inwazyjnych, bez utraty czułości i ujemnej wartości predykcyjnej (NPV; pominięte diagnozy) zgodnie z nową definicją hemodynamiczną [120]. Po zastosowaniu w badaniu dotyczącym PAH związanym z SSc o mniejszej czułości, wartości końcowowdechowego ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla i VE/VCO₂, przy odpowiednio szczytowej wartości <31,3 mm Hg i nadirze >35,5, zwiększały swoistość i utrzymywały wysoką wartość NPV w diagnostyce PAH [121]. Potrzeba więcej dowodów, aby zdefiniować optymalne wartości odcięcia, aby wy-

kazać, czy dokładność jest zachowana po zastosowaniu nowej definicji hemodynamicznej.

Konieczne są badania prospektywne na większą skalę w celu sprawdzenia, czy CPET byłaby wskazana u objawowych pacjentów bez czynników ryzyka lub stanów towarzyszących PAH/CTEPH i z pośrednim echokardiograficznym prawdopodobieństwem PH.

Zobacz następujące sekcje dotyczące strategii wyszukiwania (13.6), diagramu PRISMA (14.6) i tabeli dowodów uzasadniających wydanie decyzji (16.5).

5.2. Kluczowe pytanie narracyjne nr 3: Czy należy zaproponować wykonywanie badań przesiewowych w celu ukierunkowania wykrywania tętniczego nadciśnienia płucnego w twardzinie układowej?

Zobacz następujące sekcje dotyczące strategii wyszukiwania (13.7), diagramu PRISMA (14.7) i tabeli dowodów uzasadniających wydanie decyzji (16.6).

6. TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE (GRUPA 1.)

Tabela S2. Zmienne pochodzące z badań obrazowych o znaczeniu prognostycznym i ich wartości odcięcia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym

	Zwiększone ryzyko	Zmniejszone ryzyko	Piśmienictwo
Echokardiografia			
Morfologia prawego serca			
RVESRI	≥1,6	n/d	[122]
Δ RVEDA, cm ²	n/d	<-2,45	[123]
stosunek RV/LV	>1	n/d	n/d
Δ powierzchni RA, cm ²	n/d	<-1,30	[123]
Δ LVEI	n/d	<-0,12	[123]
Niedomykalność zastawki trójdzielnej, ciężka	Tak	n/d	[124]
Funkcja skurczowa RV			
TAPSE, mm	≤17	n/d	[125]
TAPSE/sPAP, mm/mm Hg	<0,19	>0,55	[118]
RV-FAC, %	<36,5	n/d	[126]
IVCv, cm/s	≤9	n/d	[127]
Ciśnienie napełniania RV			
Wysiłek osierdziowy	Tak	n/d	[128, 129]
Wzorzec odkształcenia poskurczowego RV ^a	2-3	n/d	[130]
Dyssynchronia RVb			
RV-SD4, ms	>23	≤18	[131]
Rezonans magnetyczny serca			
Morfologia serca			
RVEDVI, ml/m ²	>84	n/d	[132]
RVESVI, % przew.	>180, >227	n/d	[133, 134]
Stosunek M/V RV, g/ml	≤0,45	n/d	[135]

LVEDVI, ml/m ²	≤40	>58	[132, 134]
Funkcja RV i sprzężenie			
SVI, ml/m ²	≤25	n/d	[132]
RVEF, % ^c	<37	>54	[132-134, 136-138]
Δ RVEF	n/d	>0	[137, 138]
RV SV/ESV	≤0,53	n/d	[136]

ΔZmiana parametru od wartości początkowej po 1 roku

^aWzorzec odkształcenia poskurczowego RV: w przypadku wzorców poskurczowych RV uwzględniono odkształcenie podłużne i oceniono czas od odkształcenia w szczycie skurczu do powrotu do punktu wyjściowego dla podstawnego segmentu wolnej ściany RV; ^bZdefiniowane jako odchylenie standardowe średniej wartości czasów do szczytowego odkształcenia skurczowego dla czterech środkowo-podstawnych segmentów RV; ^cWartości odcięcia wyznaczone na podstawie RVEF: zidentyfikowano różne wartości odcięcia dla zwiększonego ryzyka; wszystkie wyniosły <37%

Skróty: IVCv, szczytowa prędkość w trakcie skurczu izowolumetrycznego w pierścieniu trójdzielnym; LV, lewa komora; LVEDVI, wskaźnik objętości końcowo-rozkurczowej LV; LVEI, wskaźnik ekscentryczności LV w okresie skurczu; przew., przewidywany; stosunek M/V, stosunek masy do objętości; RA, prawy przedsionek; RV, prawa komora; RVEDA, powierzchnia końcoworokurczowa RV; RVEDVI, wskaźnik objętości końcoworokurczowej RV; RVEF, frakcja wyrzutowa RV; RVESRI, końcowo-skurczowy wskaźnik przebudowy RV; RV-FAC, procentowa zmiana pola powierzchni RV; stosunek RV/LV, stosunek wymiaru końcoworokurczowej RV do wymiaru końcoworokurczowej LV (mierzonej w czterojamowej projekcji koniuszkowej); RV-SD4, odchylenie standardowe czasów do szczytowego odkształcenia skurczowego dla czterech środkowo-podstawnych segmentów RV; RV SV/ESV, objętość wyrzutowa RV/objętość końcowoskurczowa RV; sPAP, ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; SVI, wskaźnik objętości wyrzutowej; TAPSE, skurczowa amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego

6.1. Kluczowe pytanie narracyjne nr 4: Czy w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym należy stosować strategię stratyfikacji ryzyka?

Wybrane narzędzia do stratyfikacji ryzyka obejmowały metodę inwazyjną oraz nieinwazyjną według *French Pulmonary Hypertension Registry* (FPHR), metodę *Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry* (SPAHR)/*Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension* (COMPERA) oraz strategię *Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management* (REVEAL) 2.0.

Narzędzie do stratyfikacji ryzyka ESC/ERS zostało zwerifikowane w serii badań retrospektywnych na podstawie wyników w momencie rozpoznania oraz podczas wczesnej i długoterminowej obserwacji [139-143]. Zgromadzone dowody potwierdzają, że punktacje ryzyka, oceniane za pomocą równania SPAHR/COMPERA, przez FPHR i za pomocą strategii REVEAL, zmieniają się pod wpływem leczenia i pozwalają przewidzieć prawdopodobieństwo przeżycia oraz pogorszenie stanu klinicznego [139, 140, 143-146]. W kwestii leczenia PAH, wspiera to podejście zorientowane na cel, gdzie osiągnięcie i/lub utrzymanie stanu niskiego ryzyka jest korzystne i zalecane [144, 147-150]. Dowody oparte na analizach retrospektywnych wskazują ponadto na ścisły związek między leczeniem PAH a poprawą punktacji w skali ryzyka [147, 149-152], co potwierdza zalecenie, że stratyfikacja ryzyka powinna być stosowana do kierowania leczeniem pacjentów z PAH. Model oceny ryzyka i oceny prognostycznej ESC/ERS 2022 został rozszerzony, w oparciu o „obserwacje kliniczne”, „modyfikowalne” zmienne i „charakterystykę pacjenta”, mając na celu wczesną identyfikację pacjentów z PAH

w strefie niskiego ryzyka lub tych, którzy mogą zostać doprowadzeni do stanu niskiego ryzyka poprzez leczenie. Zachęca się do dużych, prospektywnych, wspólnych badań w celu dalszego usprawnienia kierowania leczeniem pacjentów z PAH za pomocą stratyfikacji ryzyka. Szczególną uwagę należy zwrócić na substratyfikację ryzyka w grupie średniego-dużego ryzyka i jej zastosowania w kierowaniu leczeniem u osób starszych lub z chorobami współistniejącymi. Chociaż określenie wyższości i możliwości realnego zastosowania różnych strategii stratyfikacji ryzyka pozostaje ważnym zadaniem na przyszłość, obecnie głównym wyzwaniem jest wprowadzenie dokładnego, wieloparametrycznego podejścia do stratyfikacji ryzyka we wszystkich specjalistycznych ośrodkach leczenia PH, dla pacjentów z PAH o różnych fenotypach, danych demograficznych i chorobach współistniejących, jako część praktyki klinicznej, co jest zdecydowanie zalecane.

Zobacz następujące sekcje dotyczące strategii wyszukiwania (13.8), diagramu PRISMA (14.8) i tabeli dowodów uzasadniających wydanie decyzji (16.7).

6.2. I pytanie PICO: Czy u objawowych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym należy stosować początkową dwulekową terapię doustną czy monoterapię?

Doustną terapią dwulekową z wyboru jest połączenie antagonisty receptora endotelinowego (ERA) i inhibitora

fosfodiesterazy typu 5 (PDE5i), natomiast monoterapia polega na stosowaniu ERA lub PDE5i.

Zobacz następujące sekcje dotyczące strategii wyszukiwania (13.1), diagramu PRISMA (14.1), profilu dowodów narzędzia do opracowywania wytycznych (15.1) i tabeli dowodów uzasadniających wydanie decyzji (16.1).

6.2.1. Wnioski

Dostępne dane potwierdzają pozytywne zalecenie, pomimo niskiej pewności dowodów (pojedyncze RCT, mała liczba zdarzeń). Pierwszorzędowy punkt końcowy, określony jako czas do zgonu lub zdarzenia chorobowego jest spełniony (przede wszystkim poprzez zmniejszenie liczby hospitalizacji). Drugorzędowe punkty końcowe, oceniające skuteczność leczenia, takie jak zmiana wydolności wysiłkowej (dystans w teście 6-minutowego marszu [6MWT]) i stężenia biomarkerów sercowych (N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B [NT-proBNP]), również przemawiają za rozpoczęciem leczenia od terapii skojarzonej. Wadą badania jest brak oceny hemodynamicznej. Nie ma obaw o bezpieczeństwo. Ponadto, długoterminowy wpływ na przeżycie jest niepewny.

6.2.1.1. Zalecenia

W przypadku objawowych pacjentów z PAH, należy rozważyć rozpoczynanie leczenia preparatami doustnymi od terapii dwulekowej (ERA i PDE5i) zamiast monoterapii (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość danych).

Tabela S3. Zalecenia dotyczące skuteczności monoterapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Zalecenia		Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo	
Antagoniści receptora endotelinowego	Ambrysentan	I	A	[101, 153, 154]	
	Bosentan	I	A	[96, 155, 156]	
	Macytentan	I	B	[105, 157, 158]	
Inhibitory fosfodiesterazy 5	Sildenafil	I	A	[100, 159, 160]	
	Tadalafil	I	B	[102, 161]	
Stymulatory cykazy guanylowej	Riocyguat	I	B	[106, 162]	
Analogi prostacykliny	Epoprostenol	Dożylny	I	A	[94, 95, 163–166]
		Wziewny	I	B	[97, 167]
	Treprostinil	Dożylny	IIa	C	[168–170]
		Podskórny	I	B	[98, 171–173]
		Wziewny	IIb	C	[174]
	Beraprost	Dożylny	IIa	C	[175–177]
		Doustny	IIb	B	[178]
Beraprost	Doustny	IIb	B	[179, 180]	
Agoniści receptora prostacykliny	Seleksypag	Doustny	I	B	[109]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych

Tabela S4. Potencjalnie istotne interakcje lekowe z terapiami stosowanymi w tętniczym nadciśnieniu płucnym

Lek stosowany w PAH	Mechanizm interakcji	Lek wchodzący w interakcję	Interakcja
Ambrysentan	Indukcja CYP3A4	Cyklosporyna, ketokonazol	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania ambrysentanu z ketokonazolem i cyklosporyną
	Indukcja CYP3A4	Hormonalne środki antykoncepcyjne	Ambrysentan nieznacznie zmniejsza AUC hormonalnych środków antykoncepcyjnych; nieistotne klinicznie
Bosentan [181, 182]	Induktor CYP3A4	Syldenafil [183]	Stężenie syldenafilu spada o 50%; stężenie bosentanu wzrasta o 50%. Może nie wymagać dostosowania dawki żadnego z leków
	Substrat CYP3A4	Cyklosporyna	Stężenie cyklosporyny spada o 50%; stężenie bosentanu wzrasta czterokrotnie. Połączenie przeciwwskazane
	Substrat CYP3A4	Erytromycyna	Stężenie bosentanu wzrasta. Może nie wymagać dostosowania dawki bosentanu podczas krótkiego stosowania
	Substrat CYP3A4	Ketokonazol	Stężenie bosentanu wzrasta dwukrotnie
	Substrat CYP3A4	Glibenklamid	Zwiększona częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz. Potencjalne zmniejszenie hipoglikemizującego działania glibenklamidu. Połączenie przeciwwskazane
	Substrat CYP2C9 i CYP3A4	Flukonazol, amiodaron	Stężenie bosentanu znacznie wzrasta. Połączenie przeciwwskazane
	Induktory CYP2C9 i CYP3A4	Ryfampicyna, fenytoina	Poziom bosentanu spada o 58%. Niepewna potrzeba dostosowania dawki
	Induktor CYP2C9	Inhibitory reduktazy HMG-CoA	Poziom simwastatyny zmniejsza się o 50%; podobne skutki prawdopodobnie w przypadku atorwastatyny. Należy monitorować poziom cholesterolu
	Induktor CYP2C9	Warfaryna	Zwiększa się metabolizm warfaryny; konieczne może być dostosowanie dawki warfaryny. Po rozpoczęciu zaleca się zintensyfikowane monitorowanie warfaryny, ale dostosowanie dawki zwykle nie jest konieczne
	Induktory CYP2C9 i CYP3A4	Hormonalne środki antykoncepcyjne	Poziom hormonów spada. Antykoncepcja zawodna
Macytentan [184]	Substrat CYP3A4	Ryfampicyna	Ryfampicyna zmniejsza poziom macytentanu o 79% Niepewna potrzeba dostosowania dawki
Seleksypag [185]	Substrat CYP2C8	Gemfibrozyl	Należy unikać łączenia, ponieważ może to prowadzić do wysokiego stężenia seleksypagu
	Substrat CYP2C8	Klopidogrel [186]	Zwiększony poziom seleksypagu. Zaleca się zmniejszenie dawki seleksypagu o połowę
Syldenafil [187]	Substrat CYP3A4	Bosentan	Poziom syldenafilu spada o 50%; poziom bosentanu wzrasta o 50%. Może nie wymagać dostosowania dawki żadnego z leków
	Substrat CYP3A4	Inhibitory reduktazy HMG-CoA	Może zwiększać poziom simwastatyny/atorwastatyny poprzez rywalizację o metabolizm. Stężenie syldenafilu może wzrosnąć. Możliwe zwiększone ryzyko rabdomiolizy
	Substrat CYP3A4	Inhibitory proteazy HIV	Ritonawir i sakwinawir znacznie zwiększają stężenie syldenafilu. Jednoczesne podawanie nie jest zalecane
	Induktor CYP3A4	Fenytoina	Stężenie syldenafilu może spaść
	Substrat CYP3A4	Erytromycyna	Zwiększa się poziom syldenafilu. Może nie wymagać dostosowania dawki na krótki czas stosowania
	Substrat CYP3A4	Ketokonazol	Zwiększa się poziom syldenafilu. Może nie wymagać dostosowania dawki
	Substrat CYP3A4	Cymetydyna	Zwiększa się poziom syldenafilu. Może nie wymagać dostosowania dawki
Tadalafil	cGMP	Azotany, nikorandyl, molsydolina [188]	Głębokie niedociśnienie ogólnoustrojowe. Połączenie przeciwwskazane
	Substrat CYP3A4	Bosentan [189]	Ekspozycja na tadalafil zmniejsza się o 42%, brak istotnych zmian w stężeniu bosentanu. Może nie wymagać dostosowania dawki
Riocyguat [190]	cGMP	Azotany, nikorandyl, molsydolina	Głębokie niedociśnienie ogólnoustrojowe. Połączenie przeciwwskazane
	cGMP	Syldenafil Tadalafil	Niedociśnienie, ciężkie działania niepożądane. Połączenie przeciwwskazane
	cGMP	Azotany, nikrandyl, molsydolina	Głębokie niedociśnienie ogólnoustrojowe. Połączenie przeciwwskazane

Zaadaptowano z: [191]

Skróty: AUC, pole pod krzywą; cGMP, cykliczny monofosforan guanozyny; CYP, cytochrom P450; HIV, ludzki wirus upośledzenia odporności; HMG-CoA, 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne

7. SPECYFICZNE PODGRUPY TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

7.1. Ogólna klasyfikacja nadciśnienia płucnego u dzieci (z VI Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego)

Tabela S5. Przetrwale nadciśnienie płucne u noworodków i związane z nim zaburzenia

Idiopatyczne przetrwale nadciśnienie płucne u noworodków	Dysfunkcja mięśnia sercowego (zamar-twica, infekcja)
Zespół Downa	Choroby strukturalne serca
Zespół aspiracji smółki	Malformacje tętniczo-żylny wątroby i mózgu
Zespół zaburzeń oddy-chania	n/d
Przejściowy wzrost ilości oddechów noworodka	Związki z innymi chorobami: Dysfunkcja łożyska (stan przedzru-cawkowy, zapalenie błon płodowych, nadciśnienie u matki)
Zapalenie płuc/sepsa	Choroba metaboliczna
Rozwojowa choroba płuc	Choroba metaboliczna
Stres okołoporodowy	Używanie narkotyków lub palenie przez matkę

Reprodukowano z: [202]

Tabela S6. Wrodzone pozawłośniczkowe zmiany obturacyjne

Zwężenie żyły płucnej
Odosobnione
Powiązane (dysplazja oskrzelowo-płucna, wcześniactwo)
Cor triatriatum
Zablokowany całkowicie nieprawidłowy powrót żylny z płuc
Zwężenie zastawki mitralnej/aortalnej (w tym nad-/podzastawkowe)
Koarktacja aorty

Reprodukowano z: [202]

Tabela S7. Zaburzenia rozwojowe płuc związane z nadciśnieniem płucnym

Dysplazja oskrzelowo-płucna
Wrodzona przepuklina przeponowa
Zespół Downa
Dysplazja naczyń włosowatych pęcherzyków płucnych z „niewspółosiowością żył”* (FOXF1)
Hipoplazja płuc, dysplazja groniasta
Nieprawidłowości białek surfaktantu
Niedobór białka B surfaktantu
Niedobór białka C surfaktantu
ABCA3
TTF1/NKX2-1
TBX4
Glikogeneza śródmiąższowa płuc
Proteinoza pęcherzyków płucnych
Limfangiektazje płucne

Tabela S7 zawiera podsumowanie rozwojowych zaburzeń płuc, które mają wspólną cechę rozwojowych zaburzeń naczyniowych
Reprodukowano z: [202]

Tabela S8. Złożona wrodzona wada serca

Odcinkowe nadciśnienie płucne
Izolowana tętnica płucna pochodzenia przewodowego
Brak tętnicy płucnej
Atrezja płuca z ubytkiem przegrody międzykomorowej i dużymi tętnicami obocznymi aortalno-płucnymi
Hemitruncus
Inne
Pojedyncza komora
Nieoperowana
Operowana
Zespół szabli tureckiej/bułata (nieprawidłowe przyłączenie żył płucnych)

Reprodukowano z: [202]

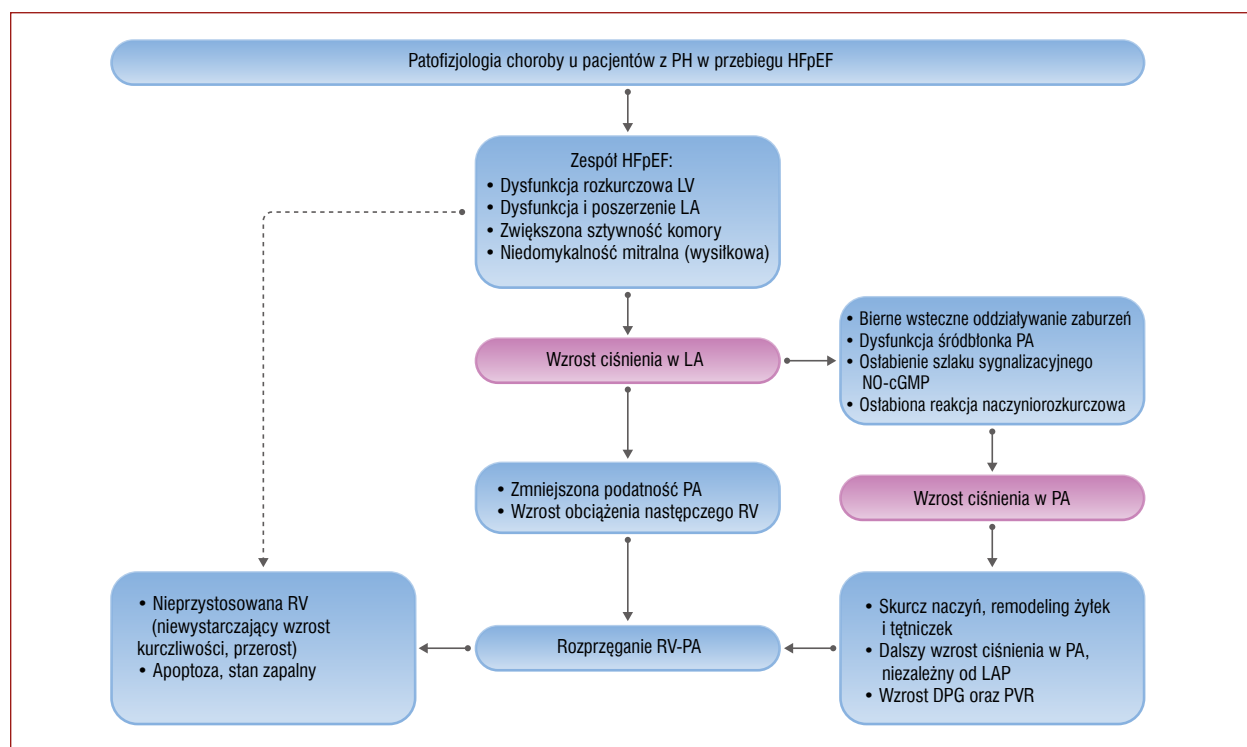
8. NADCIŚNIENIE PŁUCNE SPOWODOWANE CHOROBIAMI LEWEJ CZĘŚCI SERCA (GRUPA 2.)

8.1. Patofizjologia nadciśnienia płucnego i dysfunkcji prawej komory w grupie 2. nadciśnienia płucnego

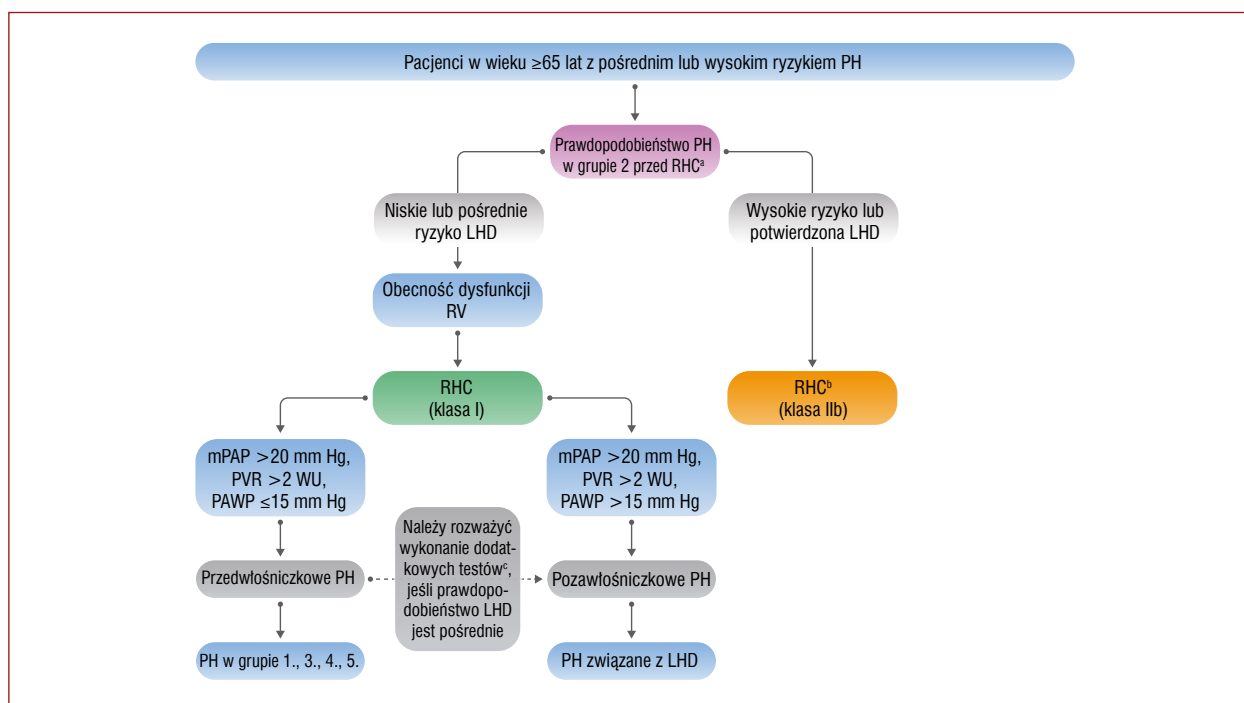
Patofizjologia PH w grupie 2 łączy kilka mechanizmów (ryc. S1): (1) początkowy bierny wzrost ciśnienia napełniania LV; (2) dysfunkcję śródbrzońki PA (w tym skurcz naczyń), wczesny mechanizm obserwowany już w chorobach serca; (3) remodeling naczyń, wraz z rozwojem PVD w niektórych przypadkach; i (4) Dysfunkcję RV i zmiany w sprzężeniu RV-PA.

Dysfunkcja prawej komory jest częsta i wiąże się z gorszym rokowaniem u pacjentów z PH związanym z chorobą lewej części serca (LHD). Procesy, w których pośredniczy obciążenie następcze, odpowiadają za dysfunkcję RV w większości przypadków, z rozprzęganiem RV-PA jako markerem choroby [192, 193]. Niektóre choroby serca (zwłaszcza niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową [HFpEF]) mogą jednak prowadzić do wyraźnej dysfunkcji RV przy braku PH poprzez różne mechanizmy, takie jak zmniejszona podatność tętnic płucnych (PAC) [193, 194], pierwotna choroba mięśnia sercowego [195, 196] i TR [193, 197–199]. W grupie 2 PH podwyższone PAWP zmniejsza PAC [193, 200, 201], co częściowo wyjaśnia, dlaczego niski PAC wiąże się z gorszym rokowaniem. Ponadto, dysfunkcję RV zależną od PAC wykazano u pacjentów z niewydolnością serca z prawidłowym ciśnieniem w tętnicy płucnej (PAP) i PVR [194].

Opis mechanizmów hemodynamicznych prowadzących do PH w HFpEF. Podwyższenie LAP wyzwała rozwój PH i prowadzi do: (1) pasywnego wzrostu ciśnienia w PA; oraz (2) spadku PAC, co generuje pulsacyjny wzrost obciążenia następczego RV, który jest niezależny od wzrostu ciśnienia w PA. Rozprzęganie prawej komory wynika z połączenia drugiego z powyższych elementów i odpowiedzi naczyń płucnych na wzrost ciśnienia. Dysfunkcja śródbrzońki może wystąpić przed wzrostem LAP. Nieprzystosowanie RV jest często obserwowane w HFpEF, w odpowiedzi na wzrost obciążenia następczego i/lub z powodu bezpośredniego uszkodzenia mięśnia sercowego, co prowadzi do niewydolności RV.



Rycina S1. Patofizjologia nadciśnienia płucnego w przebiegu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową
 Skróty: DPG, rozkurczowy gradient przepływowy; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; LA, lewy przedsionek; LAP, ciśnienie w lewym przedsionku; LV, lewa komora; NO-cGMP, tlenek azotu–cykliczny monofosforan guanozyny; PA, tętnica płucna; PH, nadciśnienie płucne; PVR, naczyniowy opór płucny; RV, prawa komora



Rycina S2. Wskazania do oceny hemodynamicznej i jej interpretacja w nadciśnieniu płucnym związanym z chorobami lewego serca
^aWedług prawdopodobieństwa LHD jako przyczyny wystąpienia PH (tab. 24); ^bRHC może być rozważone i wskazane w celu oceny rokowania lub podjęcia decyzji o konkretnym leczeniu, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi; ^cPomiar LVEDP może być wskazany, jeśli wartości PAWP są nie do zinterpretowania. Test obciążenia płynowego może wskazać HFpEF jako przyczynę PH. Można również rozważyć przeprowadzenie prób wysiłkowych w ośrodkach doświadczonych w ich wykonywaniu; ^dDane uzyskane w trakcie RHC należy interpretować w kontekście klinicznym

Skróty: HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; LHD, choroba lewej części serca; LVEDP, ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze; mPAP, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAWP, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PH, nadciśnienie płucne; PVR, naczyniowy opór płucny; RHC, cewnikowanie prawego serca; RV, prawa komora; WU, jednostki Wooda

8.2. Diagnostyka

Pacjenci w wieku ≥ 65 lat z pośrednim lub wysokim ryzykiem PH

8.3. Kluczowe pytanie narracyjne nr 5: Czy leki dopuszczone do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego powinny być stosowane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym spowodowanym chorobami lewej części serca?

Wybranymi lekami są ERA, PDE5i, stymulatory cykazy guanylanowej, pochodne prostacykliny i agoniści receptora prostacykliny.

Zobacz następujące sekcje dotyczące strategii wyszukiwania (13.9), diagramu PRISMA (14.9) i tabeli dowodów uzasadniających wydanie decyzji (16.8).

8.4. II pytanie PICO: Czy inhibitory fosfodiesterazy typu 5 należy stosować u pacjentów ze złożonym poza- i przedwłośniczkowym nadciśnieniem płucnym w przebiegu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową?

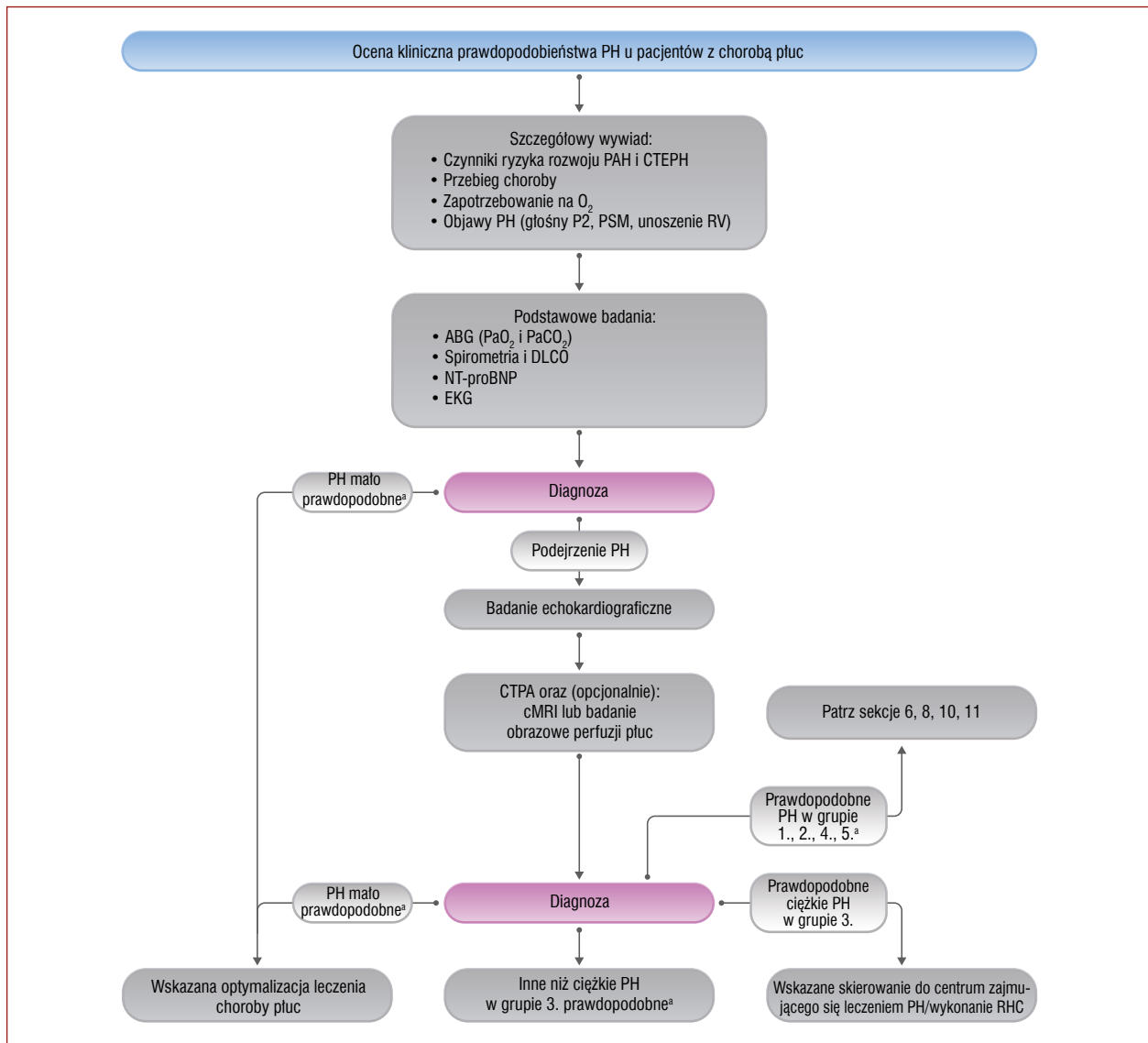
Zobacz następujące sekcje dotyczące strategii wyszukiwania (13.2), diagramu PRISMA (14.2), profilu dowodów narzędzia do opracowywania wytycznych (15.2) i tabeli dowodów uzasadniających wydanie decyzji (16.2).

8.4.1. Wnioski

8.4.1.1. Zalecenia

Obecnie nie zaleca się stosowania PDE5i u pacjentów ze złożonym poza- i przedwłośniczkowym nadciśnieniem płucnym z powodu HFpEF.

9. NADCIŚNIENIE PŁUCNE W PRZEBIEGU CHOROBY PŁUC I/LUB HIPOKSJI (GRUPA 3.)



Rycina S3 Podejście do oceny podejrzenia nadciśnienia płucnego u pacjentów z chorobą płuc

^aBadania należy stopniowo integrować z kontekstem klinicznym, aby ocenić prawdopodobieństwo i etiologię PH

Skróty: ABG, analiza gazometrii krwi tętniczej; cMRI, obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego; CPET, sercowo-płucna próba wysiłkowa; CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; CTPA, angiografia płucna metodą tomografii komputerowej; DLCO, pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; EKG, elektrokardiogram; NT-proBNP, N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; O_2 , tlen; P₂, drugi ton serca; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PaCO₂, ciśnienie parcjale dwutlenku węgla we krwi tętniczej; PH, nadciśnienie płucne; PaO₂, ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej; PSM, szmer holosystoliczny; RV, prawa komora

9.1. Kluczowe pytanie narracyjne nr 6: Czy leki dopuszczone do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego powinny być stosowane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc?

Wybranymi lekami są ERA, PDE5i, stymulatory cykazy guanylanowej, pochodne prostacykliny i agoniści receptora prostacykliny.

Zobacz następujące sekcje dotyczące strategii wyszukiwania (13.10), diagramu PRISMA (14.10) oraz tabeli dowodów uzasadniających wydanie decyzji (16).

9.2. Kluczowe pytanie narracyjne nr 7: Czy leki dopuszczone do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego powinny być stosowane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc?

Wybranymi lekami są ERA, stymulatory cykazy guanylanowej, pochodne prostacykliny i agoniści receptora prostacykliny.

Zobacz następujące sekcje dotyczące strategii wyszukiwania (13.11), PRISMA diagram (14.11) i tabeli dowodów uzasadniających wydanie decyzji (16.10).

9.3. III pytanie PICO: Czy inhibitory fosfodiesterazy 5 należy stosować u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc?

Zobacz następujące sekcje dotyczące strategii wyszukiwania (13.3), diagramu PRISMA (14.3), profilu dowodów narzędzia do opracowywania wytycznych (15.3) i tabeli dowodów uzasadniających wydanie decyzji (16.3).

9.3.1. Wnioski

9.3.1.1. Zalecenia

Obecnie stosowanie PDE5i u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc i łagodnym PH nie jest zalecane. W przypadku pacjentów zILD i ciężkim PH zaleca się indywidualne podejmowanie decyzji.

10. PRZEWLEKŁE ZAKRZEPOWO-ZATOROWE NADCIŚNIENIE PŁUCNE (GRUPA 4.)

10.1. Kluczowe pytanie narracyjne nr 8: Czy u pacjentów z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym należy stosować balonową angioplastykę płucną czy leczenie farmakologiczne?

Zobacz następujące sekcje dotyczące strategii wyszukiwania (13.12), diagramu PRISMA (14.12) i tabeli dowodów uzasadniających wydanie decyzji (16.11).

10.2. IV pytanie PICO: Czy pacjenci z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym, których uznaje się za nieoperacyjnych, ale kwalifikują się do balonowej angioplastyki płucnej, powinni otrzymać leczenie farmakologiczne przed rozpoczęciem leczenia interwencyjnego?

Zobacz następujące sekcje dotyczące strategii wyszukiwania (13.4), diagramu PRISMA (14.4), profilu dowodów narzędzia do opracowywania wytycznych (15.4) i tabeli dowodów uzasadniających wydanie decyzji (16.4).

10.2.1. Wnioski

10.2.1.1. Zalecenia

U pacjentów z CTEPH, którzy są kandydatami do balonowej angioplastyki płucnej (BPA), przed interwencją należy rozważyć leczenie farmakologiczne (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość danych).

11. NADCIŚNIENIE PŁUCNE O NIEJASNYM I/LUB WIELOCZYNNIKOWYM MECHANIZMIE (GRUPA 5.)

Brak danych uzupełniających dla tej sekcji.

12. DEFINICJA OŚRODKA REFERENCYJNEGO ZAJMUJĄCEGO SIĘ LECZENIEM NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Brak danych uzupełniających dla tej sekcji.

13. STRATEGIE WYSZUKIWANIA

13.1. Strategie wyszukiwania literatury dla I pytania PICO

13.1.1. PubMed

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	„Pulmonary hypertension” [Mesh]	37 397
2	pulmonary[tiab] ORAZ arter*[tiab] ORAZ hypertension*[tiab]	32 835
3	1 LUB 2	51 442
4	„Combined Modality Therapy” [Mesh]	271 289
5	„Combination therapy” [tiab] LUB „combined therapy” [tiab]	51 186
6	4 LUB 5	316 229
7	„Bosentan” [Mesh] LUB „Endothelin receptor antagonists” [Mesh]	5802
8	„Endothelin receptor antagonists” [działanie farmakologiczne]	5901
9	„ambrisentan” [pojęcie uzupełniające] LUB „macitentan” [pojęcie uzupełniające] LUB „sitaxsentan” [pojęcie uzupełniające]	553
10	ACT064992[tiab] LUB Actelion[tiab] LUB Ambrisentan[tiab] LUB Bosentan[tiab] LUB BSF208075[tiab] LUB „Endothelin receptor antagonists” [tiab] LUB GSK1325760A[tiab] LUB Letairis[tiab] LUB LU208075[tiab] LUB macitentan [tiab] LUB opsumit[tiab] Pulmonex[tiab] LUB „Ro470203”[tiab] LUB Sitaxentan[tiab] LUB Stayveer[tiab] LUB Tracleer[tiab] LUB Volibris[tiab]	128
11	OR/7-10	6519
12	„Phosphodiesterase 5 Inhibitors” [Mesh] LUB „Sildenafil Citrate” [Mesh] LUB „Tadalafil” [Mesh] LUB „Vardenafil Dihydrochloride” [Mesh]	8411
13	„Phosphodiesterase 5 Inhibitors” [działanie farmakologiczne]	8485
14	Adcirca[tiab] LUB BAY38-9456[tiab] LUB Cialis[tiab] LUB Desmetylosildenafil[tiab] LUB „EC 607-088-5”[tiab] LUB GF-196960[tiab] LUB Homosildenafil[tiab] LUB Hydroxyhomosildenafil[tiab] LUB IC351[tiab] LUB Levitra[tiab] LUB „PDE5I”[tiab] LUB „PDE5 Inhibitors”[tiab] LUB „Phosphodiesterase 5 Inhibitors”[tiab] LUB Revatio[tiab] LUB Sildenafil[tiab] LUB Staxyn[tiab] LUB Tadalafil[tiab] LUB „UK 9248010”[tiab] LUB Vardenafil[tiab] LUB Viagra[tiab] LUB Vivanza[tiab] LUB Vizarsin[tiab]	10 426
15	OR/12-14	12 060
16	6 ORAZ 11 ORAZ 15	142
17	Monotherapy[tiab]	52 184
18	11 LUB 15	18 015
19	17 ORAZ 18	369
20	3 ORAZ 16 ORAZ 19	46
21	„Zwierzęta” [Mesh] NIE „Ludzie” [Mesh]	n/d
22	20 NOT 21	45
23	angielski[język]	n/d
24	22 ORAZ 23	39
25	1990/1/1:3000/12/31 [pdat]	n/d
26	24 ORAZ 25	39

13.1.2. Cochrane

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	Deskryptor MeSH: [Hypertension, pulmonary] rozwiń wszystkie drzewa	1194
2	pulmonary:ti,ab ORAZ arter*:ti,ab ORAZ hipertensi*:ti,ab	2790
3	1 LUB 2	3204
4	Deskryptor MeSH: [Combined Modality Therapy] rozwiń wszystkie drzewa	21 995
5	„combination therapy”: ti,ab LUB „combined modality therapy: ti,ab	13 687
6	4 LUB 5	35 171
7	Deskryptor MeSH: [Bosentan] rozwiń wszystkie drzewa	190
8	Deskryptor MeSH: [Endothelin receptor antagonists] rozwiń wszystkie drzewa	275
9	ACT064992:ti,ab LUB Actelion:ti,ab LUB Ambrisentan:ti,ab LUB Bosentan:ti,ab LUB BSF208075:ti,ab LUB „ Endothelin receptor antagonists”:ti,ab LUB GSK1325760A:ti,ab LUB Letairis:ti, ab LUB LU208075:ti,ab LUB macitentan:ti, ab LUB opsumit:ti,ab Pulmonox:ti,ab LUB “Ro470203”:ti,ab LUB Sitaxentan:ti,ab LUB Stayveer:ti, ab LUB Tracleer:ti, ab LUB Volibris:ti,ab	899
10	OR/7-9	1072
11	Deskryptor MeSH: [Phosphodiesterase 5 Inhibitors] rozwiń wszystkie drzewa	382
12	Deskryptor MeSH: [Sildenafil Citrate] rozwiń wszystkie drzewa	962
13	Deskryptor MeSH: [Tadalafil] rozwiń wszystkie drzewa	431
14	Deskryptor MeSH: [Vardenafil Dihydrochloride] rozwiń wszystkie drzewa	174
15	Adcirca:ti,ab LUB „BAY38-9456”:ti,ab LUB Cialis:ti, ab LUB Desmethylsildenafil:ti,ab LUB „EC 607-088-5”:ti,ab LUB GF-196960:ti,ab LUB Homosildenafil:ti,ab LUB Hydroxyhomosildenafil:ti, ab LUB IC351:ti,ab LUB Levitra:ti,ab LUB PDE5:ti,ab LUB „PDE5 Inhibitors”:ti,ab LUB „Phosphodiesterase 5 Inhibitors”:ti,ab LUB Revatio:ti,ab LUB Sildenafil:ti,ab LUB Staxyn:ti,ab LUB Tadalafil:ti,ab LUB „UK 9248010”:ti,ab LUB Vardenafil:ti,ab LUB Viagra:ti,ab LUB Vianza:ti,ab LUB Vizarsin:ti,ab	3296
16	OR/11-15	3399
17	6 ORAZ 10 ORAZ 16	71
18	monotherapy:ti, ab	21 803
19	10 LUB 16	4265
20	18 ORAZ 19	175
22	3 ORAZ 17 ORAZ 20	41

13.2. Strategie wyszukiwania literatury dla II pytania PICO**13.2.1. PubMed**

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	„Hypertension, Pulmonary” [Mesh]	37 397
2	pulmonary[tiab] ORAZ hipertensi*[tiab]	58 338
3	1 LUB 2	65 794
4	„Phosphodiesterase 5 Inhibitors” [Mesh] LUB „Sildenafil Citrate” [Mesh] LUB „Tadalafil” [Mesh] LUB „Vardenafil Dihydrochloride” [Mesh]	8411
5	„Phosphodiesterase 5 Inhibitors” [Działanie farmakologiczne]	8485
6	„avanafil” [Koncepcja uzupełniająca]	59
7	Acetyldenafil[tiab] LUB Avanafil[tiab] LUB Cialis[tiab] LUB Desmethylsildenafil[tiab] LUB Homosildenafil[tiab] LUB Hydroxyhomosildenafil[tiab] LUB IC351[tiab] LUB Levitra[tiab] LUB NCX911[tiab] LUB „PDE5”[tiab] LUB „PDE5”[tiab] LUB „phosphodiesterase type 5”[tiab] LUB Revatio[tiab] LUB Sildenafil[tiab] LUB Staxyn[tiab] LUB Stendra[tiab] LUB Tadalafil[tiab] LUB „UK 9248010”[tiab] LUB Vardenafil[tiab] LUB Viagra[tiab]	11 533
8	OR/4-7	12 874
9	„Heart Diseases” [Mesh] LUB „Heart failure” [Mesh]	1 156 314
10	(cardiac[tiab] LUB heart[tiab]) ORAZ (disease*[tiab] LUB failure [tiab])	538 438
11	9 LUB 10	1 374 722
12	„preserved ejection fraction” [tiab]	5068
13	11 ORAZ 12	4990
14	HFpEF[tiab]	3096
15	13 LUB 14	5516
16	3 ORAZ 8 ORAZ 15	37
17	„Animals” [Mesh] NOT „Humans” [Mesh]	n/d
18	21 NOT 22	37
19	Angielski[język]	n/d
20	23 ORAZ 24	36
21	1990/1/1:3000/12/31 [pdat]	n/d
22	25 ORAZ 26	36

13.2.2. Cochrane

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	Deskryptor MeSH: [Hypertension, pulmonary] rozwiń wszystkie drzewa	1194
2	pulmonary:ti,ab ORAZ hypertensi*:ti,ab	4586
3	1 LUB 2	4743
4	Deskryptor MeSH: [Phosphodiesterase 5 Inhibitors] rozwiń wszystkie drzewa	382
5	Deskryptor MeSH: [Sildenafil Citrate] rozwiń wszystkie drzewa	962
6	Deskryptor MeSH: [Tadalafil] rozwiń wszystkie drzewa	431
7	Deskryptor MeSH: [Vardenafil Dihydrochloride] rozwiń wszystkie drzewa	174
8	Acetyldenafil:ti,ab LUB Avanafil:ti,ab LUB Cialis:ti,ab LUB Desmethylsildenafil:ti,ab LUB Homosildenafil:ti,ab LUB Hydroxyhomosildenafil:ti,ab LUB IC351:ti,ab LUB Levitra:ti,ab LUB NCX911: ti,ab LUB „PDE5I”: ti,ab LUB „PDE5 Inhibitors”: ti,ab LUB „Phosphodiesterase 5 Inhibitors”: ti,ab LUB Revatio:ti,ab LUB Sildenafil:ti,ab LUB Staxyn:ti,ab LUB Stendra:ti,ab LUB Tadalafil:ti,ab LUB „UK 9248010”: ti,ab LUB Vardenafil:ti,ab LUB Viagra:ti,ab	3344
9	OR/4-8	3443
10	Deskryptor MeSH: [Heart failure] rozwiń wszystkie drzewa	9646
11	Deskryptor MeSH: [Heart diseases] rozwiń wszystkie drzewa	53 374
12	(cardiac:ti,ab LUB heart:ti,ab) ORAZ (disease*:ti,ab LUB failure:ti,ab)	64 506
13	OR/10-12	98 071
14	„preserved ejection fraction”: ti,ab	964
15	13 ORAZ 14	949
16	HFpEF:ti,ab	754
17	14 LUB 15	1087
18	3 ORAZ 9 ORAZ 17	24

13.3. Strategie wyszukiwania literatury dla III pytania PICO**13.3.1. PubMed**

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	„Hypertension, Pulmonary” [Mesh]	37 397
2	(pulmonary[tiab] ORAZ hypertensi*[tiab])	58 338
3	1 LUB 2	65 794
4	„Phosphodiesterase 5 Inhibitors” [Mesh] LUB „Sildenafil Citrate” [Mesh] LUB „Tadalafil” [Mesh] LUB „Vardenafil Dihydrochloride” [Mesh]	8411
5	„Phosphodiesterase 5 Inhibitors” [Działanie farmakologiczne]	8485

6	„avanafil” [Koncepcja uzupełniająca]	59
7	Acetyldenafil[tiab] LUB Avanafil[tiab] LUB Cialis[tiab] LUB Desmethylsildenafil[tiab] LUB Homosildenafil[tiab] LUB Hydroxyhomosildenafil[tiab] LUB IC351[tiab] LUB Levitra[tiab] LUB NCX911[tiab] LUB „PDE5I”[tiab] LUB „PDE5”[tiab] LUB „Phosphodiesterase type 5”[tiab] LUB Revatio[tiab] LUB Sildenafil[tiab] LUB Staxyn[tiab] LUB Stendra[tiab] LUB Tadalafil[tiab] LUB „UK 9248010”[tiab] LUB Vardenafil[tiab] LUB Viagra[tiab]	11 533
8	OR/4-7	12 874
9	„Lung Diseases, Interstitial” [Mesh]	57 008
10	(lung[tiab] LUB pulmonary[tiab] LUB pneumonia*[tiab]) ORAZ (interstitial[tiab] LUB idiopathic[tiab] LUB fibro*[tiab])	103 277
11	9 LUB 10	147 813
12	3 ORAZ 8 ORAZ 11	405
13	„Animals” [Mesh] NOT „Humans” [Mesh]	n/d
14	12 NOT 13	384
15	angielski[język]	n/d
16	14 ORAZ 15	342
17	1990/1/1:3000/12/31 [pdatt]	n/d
18	16 ORAZ 17	342

13.3.2. Cochrane

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	Deskryptor MeSH: [Hypertension, pulmonary] rozwiń wszystkie drzewa	1194
2	pulmonary:ti,ab ORAZ hypertensi*:ti,ab	4586
3	1 LUB 2	4743
4	Deskryptor MeSH: [Phosphodiesterase 5 Inhibitors] rozwiń wszystkie drzewa	382
5	Deskryptor MeSH: [Sildenafil Citrate] rozwiń wszystkie drzewa	962
6	Deskryptor MeSH: [Tadalafil] rozwiń wszystkie drzewa	431
7	Deskryptor MeSH: [Vardenafil Dihydrochloride] rozwiń wszystkie drzewa	174
8	Acetyldenafil:ti,ab LUB Avanafil:ti,ab LUB Cialis:ti,ab LUB Desmethylsildenafil:ti,ab LUB Homosildenafil:ti,ab LUB Hydroxyhomosildenafil:ti,ab LUB IC351:ti,ab LUB Levitra:ti,ab LUB NCX911: ti,ab LUB „PDE5I”: ti,ab LUB „PDE5”: ti,ab LUB „Phosphodiesterase Type 5”:ti,ab LUB Revatio:ti,ab LUB Sildenafil:ti,ab LUB Staxyn:ti,ab LUB Stendra: ti,ab LUB Tadalafil:ti,ab LUB „UK 9248010”:ti,ab LUB Vardenafil:ti,ab LUB Viagra: ti,ab	3344
9	OR/4-8	3443
10	Deskryptor MeSH: [Lung Diseases, Interstitial] rozwiń wszystkie drzewa	781

11	(lung:ti,ab LUB pulmonary:ti,ab LUB pneumonia*:ti, ab) ORAZ (interstitial:ti,ab LUB idiopathic:ti,ab LUB fibro*:ti,ab)	6424
12	10 LUB 11	6828
13	3 ORAZ 9 ORAZ 12	123

13.4. Strategie wyszukiwania literatury dla IV pytania PICO

13.4.1. PubMed

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	„Hypertension, Pulmonary” [Mesh]	37 397
2	„chronic thromboembolic pulmonary hypertension” [tiab] LUB CTEPH [tiab]	2331
3	1 LUB 2	38 031
4	„Angioplasty, Balloon” [Mesh]	53 390
5	„Balloon pulmonary angioplasty” [tiab]	3483
6	4 LUB 5	53 527
7	„Drug therapy” [Mesh]	1 393 014
8	„drug therapy” [podtytuł]	2 298 054
9	Drug therap*[tiab] LUB medical therap*[tiab] LUB pulmonary vasodilator therap*[tiab] LUB targeted therap*[tiab]	139 797
10	OR/7-9	3 124 966
8	3 ORAZ 6 ORAZ 10	71
9	„Animals” [Mesh] NOT „Humans” [Mesh]	n/d
10	8 NOT 9	71
11	angielski[język]	n/d
12	10 ORAZ 11	67
13	1990/1/1:3000/12/31 [pdatt]	n/d
14	12 ORAZ 13	67

13.4.2. Cochrane

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	Deskryptor MeSH: [Hypertension, Pulmonary] rozwiń wszystkie drzewa	1194
2	„chronic thromboembolic pulmonary hypertension”:ti,ab LUB CTEPH:ti,ab	243
3	1 LUB 2	1370
4	Deskryptor MeSH: [Angioplasty, Balloon] rozwiń wszystkie drzewa	4117
5	„Balloon pulmonary angioplasty”: ti,ab	24
6	4 LUB 5	4138
7	Deskryptor MeSH: [Drug Therapy] rozwiń wszystkie drzewa	142 349
8	Dowolny deskryptor MeSH we wszystkich produktach MeSH kwalifikatorami: [drug therapy - DT]	204 370
9	drug therap*:ti,ab LUB medical therap*:ti,ab LUB pulmonary vasodilator therap*:ti,ab LUB targeted therap*:ti,ab	231 579
10	OR/7-9	404 809
11	3 ORAZ 6 ORAZ 10	8

13.5. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 1

13.5.1. Strategie wyszukiwania (główne)

Źródła danych

Wyszukiwano recenzowane publikacje w języku angielskim opublikowane między 1 stycznia 1946 r. a 1 listopada 2020 r.: PubMed (MEDLINE), EMBASE, Web of Science i Cochrane Central Register of Controlled Trials. Przeprowadzono sześć różnych analiz dla sześciu różnych pytań.

Pierwsze pytanie badawcze dotyczyło **wartości prognostycznej naczyniowego oporu płucnego**. Wykorzystano następujące słowa kluczowe i terminy medyczne (MeSH): „pulmonary vascular resistance (MESH)”, „total pulmonary resistance”, „PVR”, „TPR”, „total pulmonary vascular resistance”, „mortality (MESH)” („śmiertelność”), „prognosis” („rokowanie”), „outcome” („wynik”), „death” („zgon”), „prognos*”, „survival” („przeżycie”), „Pulmonary Hypertension (MESH)”, „Pulmonary Artery Hypertension” i „Pulmonary Arterial Hypertension”.

Drugie pytanie badawcze dotyczyło **wartości prognostycznej mPAP**. Zastosowano następujące słowa kluczowe i terminy MESH: „mean pulmonary artery pressure (MESH)”, „Pulmonary Arterial Pressure”, „mPAP”, „meanPAP”, „mean pulmonary arterial pressure”, „mean pulmonary artery pressure”, „PAPm”, „Pulmonary Artery Pressure”, „Pulmonary Hypertension (MESH)”, „Pulmonary Artery Hypertension”, „Pulmonary Arterial Hypertension”, „mortality (MESH)”, „prognosis”, „outcome”, „death”, „prognos*”, „survival”, „Pulmonary Hypertension (MESH)”, „Pulmonary Artery Hypertension” i „Pulmonary Arterial Hypertension”.

Trzecie pytanie badawcze dotyczyło **wartości prognostycznej PAWP**. Zastosowano następujące słowa kluczowe i terminy MESH: „pulmonary arterial wedge pressure (MESH)”, „pulmonary wedge pressure”, „pulmonary artery wedge pressure”, „PAWP”, „Pulmonary Capillary Wedge Pressure”, „pulmonary capillary pressure”, „pulmonary artery occlusion pressure”, „PAOP”, „PCWP”, „pulmonary arterial occlusion pressure”, „pulmonary venous wedge pressure”, „PVWP”, „pulmonary venous pressure”, „lung venous pressure”, „mortality (MESH)”, „prognosis”, „outcome”, „death”, „prognos*”, „survival”, „Pulmonary Hypertension (MESH)”, „Pulmonary Artery Hypertension” i „Pulmonary Arterial Hypertension”.

Czwarte pytanie badawcze dotyczyło **normatywnych wartości PVR** u osób zdrowych, mierzonych za pomocą RHC. Zastosowano następujące słowa kluczowe i terminy MESH: „right heart catheterization (MESH)”, „pulmonary catheter”, „pulmonar* arter* cathet*”, „right heart catheter*”, „right cardiac* catheter*”, „cardiac* cathet*”, „healthy (MESH)”, „health”, „normal”, „normative”, „athletes”, „pulmonary vascular resistance (MESH)”, „total pulmonary resistance”, „PVR”, „TPR” i „total pulmonary vascular resistance”.

Piąte pytanie badawcze dotyczyło **normatywnych wartości mPAP** u osób zdrowych, mierzonych za pomocą

RHC. Zastosowano następujące słowa kluczowe i terminy MESH: „right heart catheterization (MESH)”, „pulmonary catheter”, „pulmonar* arter* cathet*”, „right heart catheter*”, „right cardiac catheter*”, „cardiac cathet*”, „healthy (MESH)”, „health”, „normal”, „normative”, „athletes”, „mean pulmonary arterial pressure (MESH)”, „Pulmonary Arterial Pressure”, „Pulmonary Artery Pressure”, „mPAP”, „meanPAP”, „mean pulmonary arterial pressure”, „mean pulmonary artery pressure” i „PAPm”.

Szóste pytanie badawcze dotyczyło **normatywnych wartości PAWP** u osób zdrowych, mierzonych za pomocą RHC. Użyto następujących słów kluczowych i terminów MESH: „right heart catheterization (MESH)”, „pulmonary catheter”, „pulmonar* arter* cathet*”, „right heart catheter*”, „right cardiac catheter*”, „cardiac cathet*”, „healthy (MESH)”, „health”, „normal”, „normative”, „athletes”, „pulmonary arterial wedge pressure (MESH)”, „pulmonary wedge pressure”, „pulmonary artery wedge pressure”, „PAWP”, „Pulmonary Capillary Wedge Pressure”, „pulmonary capillary pressure”, „pulmonary artery occlusion pressure”, „PAOP”, „PCWP”, „pulmonary arterial occlusion pressure”, „pulmonary venous wedge pressure”, „PVWP”, „pulmonary venous pressure”, „lung venous pressure”.

Wybór badań

Badania prognostyczne zostały włączone do analizy, jeśli: (1) hemodynamikę płucną oceniano za pomocą RHC, z co najmniej jednym wiarygodnym pomiarem w spoczynku i (2) rokowniczym punktem końcowym była śmiertelność. Badania poświęcone ocenie danych normatywnych zostały włączone do analizy, jeśli: (1) hemodynamikę płucną oceniano za pomocą RHC, z co najmniej jednym wiarygodnym pomiarem w spoczynku i (2) badanie obejmowało co najmniej jedną grupę osób, które zostały uznane za zdrowe.

Ekstrakcja danych i ocena jakości

Adekwatność i jakość badania zostały ocenione niezależnie przez dwóch lekarzy. Ekstrakcja danych została przeprowadzona przez tych samych lekarzy przy użyciu standardowych arkuszy zbierania danych. Niezgodności były rozwiązywane w drodze konsensusu.

Wyniki

Kluczowym wynikiem w przypadku pytań prognostycznych była śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny. Podstawowymi wynikami w badaniach poświęconych danym normatywnym były parametry hemodynamiczne krążenia płucnego u osób zdrowych.

Podziękowanie

Dziękujemy dr Katarinie Zeder i Gregorowi Steinrisserowi za pomoc w przeprowadzeniu systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

13.5.2. PubMed

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	„Hemodynamics” [Mesh]	690 654
2	hemodynamic*[tiab] LUB haemodynamic*[tiab]	185 657
3	1 LUB 2	771 723
4	Pulmonary [tiab]	567 245
5	3 ORAZ 4	65 576
6	„Hypertension, Pulmonary” [Mesh]	37 397
7	(pulmonary[tiab] ORAZ hypertensi*[tiab])	58 338
8	6 LUB 7	65 794
9	„Cardiac Catheterization” [Mesh]	51 836
10	(arter*[tiab] LUB cardiac[tiab] LUB heart[tiab] LUB pulmonary[tiab]) ORAZ catheter*[tiab]	98 496
11	9 LUB 10	130 210
12	right[tiab]	551 254
13	11 ORAZ 12	27 174
14	„Arterial Pressure” [Mesh] LUB „Pulmonary Wedge Pressure” [Mesh] LUB „Vascular Resistance” [Mesh]	51 128
15	„arterial pressure”[tiab] LUB „artery pressure”[tiab] LUB „mean pulmonary arterial pressure”[tiab] LUB „mean pulmonary artery pressure”[tiab] LUB „pulmonary arterial pressure”[tiab] LUB „pulmonary artery pressure” [tiab] LUB „pulmonary vascular resistance” [tiab] LUB „pulmonary wedge pressure” [tiab] LUB „vascular resistance” [tiab] LUB „wedge pressure” [tiab]	96 579
16	14 LUB 15	126 089
17	5 ORAZ 8 ORAZ 13 ORAZ 16	2085
18	„Animals” [Mesh] NOT „Humans” [Mesh]	n/d
19	17 NOT 18	1926
20	angielski[język]	n/d
21	19 ORAZ 20	1703
22	1990/1/1:3000/12/31 [pdat]	n/d
23	21 ORAZ 22	1566
24	health*[tiab] LUB normal*[tiab] LUB normative*[tiab]	4 748 751
25	„burden of disease”*[tiab] LUB death*[tiab] LUB mortalit*[tiab] LUB outcome*[tiab] LUB prognos*[tiab] LUB surviv*[tiab]	4065820
26	24 LUB 25	7845557
27	23 ORAZ 26	982

13.5.3. Cochrane

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	Deskryptor MeSH: [Hemodynamics] rozwiń wszystkie drzewa	51 982
2	hemodynamic*:ti,ab LUB haemodynamic*:ti,ab	30 916
3	1 LUB 2	73 224
4	pulmonary: ti,ab	47 656
5	3 ORAZ 4	5472
6	Deskryptor MeSH: [Hypertension, pulmonary] rozwiń wszystkie drzewa	1194
7	pulmonary:ti,ab ORAZ hypertensi*:ti,ab	4586
8	6 LUB 7	4743
9	Deskryptor MeSH: [Cardiac Catheterization] rozwiń wszystkie drzewa	1344
10	(arter*:ti,ab LUB cardiac:ti,ab LUB heart:ti,ab LUB pulmonary:ti,ab) ORAZ catheter*:ti,ab	9982
11	9 LUB 10	10 585
12	right: ti, ab	27 832
13	11 ORAZ 12	1658
14	Deskryptor MeSH: [Arterial Pressure] rozwiń wszystkie drzewa	434
15	Deskryptor MeSH: [Pulmonary Wedge Pressure] rozwiń wszystkie drzewa	380
16	Deskryptor MeSH: [Vascular Resistance] rozwiń wszystkie drzewa	2060
17	„arterial pressure”:ti,ab LUB „artery pressure”:ti,ab LUB „mean pulmonary arterial pressure”:ti,ab LUB „mean pulmonary artery pressure”:ti,ab LUB „pulmonary arterial pressure”:ti,ab LUB „pulmonary artery pressure”:ti,ab LUB „pulmonary vascular resistance”:ti,ab LUB „pulmonary wedge pressure”: ti,ab LUB „vascular resistance”:ti,ab LUB „wedge pressure”: ti,ab	14 614
18	OR/14-17	15 794
19	5 ORAZ 8 ORAZ 13 ORAZ 18	196
20	health*:ti,ab LUB normal*:ti,ab LUB normative*:ti, ab	410 308
21	„burden of disease*”:ti,ab LUB death*:ti,ab LUB mortalit*:ti,ab LUB outcome*:ti,ab LUB prognos*:ti, ab LUB surviv*:ti,ab	600 251
22	20 LUB 21	835 523
23	19 ORAZ 22	115
24	1990-obecnie	n/d
25	23 LUB 24	114

13.6. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 2

13.6.1. Strategie wyszukiwania (główne)

13.6.1.1. Sercowo-płucny test wysiłkowy (spiroergometria) w diagnostyce nadciśnienia płucnego

KROK 1

- Warunki wstępne (PubMed):
- (Pulmonary hypertension diagnosis) ORAZ (sercowo-płucny test wysiłkowy)
- Wyniki wyszukiwania: 1845 artykułów z czasopism
- Przeprowadzono wyszukiwanie: luty 2021 r.

KROK 2

- Filtry (PubMed):
- Wyniki z lat 1996–2021
- Wyniki wyszukiwania: 1618 artykułów z czasopism
- Przeprowadzono wyszukiwanie: luty 2021 r. — ((angielski[Filtr]) ORAZ (ludzie[Filtr]) ORAZ (dorosły: 19+ lat[Filtr]))
- Wyniki wyszukiwania: 1130 artykułów z czasopism
- Przeprowadzono wyszukiwanie: luty 2021 r.

KROK 3

- Kryteria kwalifikujące (recenzja streszczenia i tytułu):
- Kryteria włączenia:
 - Oryginalne artykuły dotyczące pacjentów z PH
 - Diagnostyka nadciśnienia płucnego na podstawie RHC
 - Wyniki badań z kohortami o wielkości próby ≥ 20 pacjentów z PAH
 - Zmienna CPET związana z rozpoznaniem PH
- Kryteria wyłączenia:
 - Wyniki badań z kohortami o wielkości próby < 20 pacjentów z PAH
 - Diagnostyka nadciśnienia płucnego na podstawie badania echokardiograficznego
- Wyniki wyszukiwania: dziewięć artykułów z czasopism
- Przeprowadzono wyszukiwanie: luty 2021 r.

KROK 4

- Kryteria metodologiczne
 - CPET stosowana jako narzędzie u pacjentów z podejrzeniem PAH
 - Zwiększona dokładność standardowych kryteriów rozpoznania mPAP > 20 mm Hg
- Wyniki wyszukiwania: dwa artykuły z czasopism
- Przeprowadzono wyszukiwanie: luty 2021 r.
- Strategia badań uzupełniających
- Pomiędzy KROKIEM 2 a KROKIEM 3 przeprowadzono wyszukiwania uzupełniające:
 - Poszukiwano podobnych artykułów w bazie PubMed za pomocą opcji „podobne artykuły”
 - Przeszukano referencje z przeglądów systematycznych
 - Ręcznie wyszukiwano znane badania
- Wyniki wyszukiwania: trzy artykuły z czasopism
- Przeprowadzono wyszukiwanie: luty 2021 r.

13.6.1.2. Echokardiografia w diagnostyce nadciśnienia płucnego

Strategia wyszukiwania

KROK 1

- Warunki wstępne (PubMed):
- (“Pulmonary Hypertension Diagnosis”[Mesh]) LUB (“pulmonary hypertension diagnosis”) ORAZ “echocardiography”[Mesh])
- Wyniki wyszukiwania: 6025 artykułów z czasopism
- Przeprowadzono wyszukiwanie: luty 2021 r.

KROK 2

- Filtry (PubMed):
 - Wyniki z lat 1996–2021
- Wyniki wyszukiwania: 5016 artykułów z czasopism
- Przeprowadzono wyszukiwanie: luty 2021 r.
 - ((angielski[Filtr]) ORAZ (ludzie[Filtr]) ORAZ (dorosły: 19+ lat[Filtr]))
- Wyniki wyszukiwania: 3009 artykułów z czasopism
- Przeprowadzono wyszukiwanie: luty 2021 r.

KROK 3

- Kryteria kwalifikujące (recenzja streszczenia i tytułu):
- Kryteria przyjęcia:
 - Oryginalne artykuły dotyczące pacjentów z PH
 - Diagnostyka nadciśnienia płucnego na podstawie RHC
 - Wyniki badań z kohortami o wielkości próby ≥ 20 pacjentów z PAH
- Kryteria wykluczenia:
 - Wyniki badań z kohortami o wielkości próby < 20 pacjentów z PAH
 - Diagnostyka nadciśnienia płucnego na podstawie badania echokardiograficznego
- Wyniki wyszukiwania: 67 artykułów z czasopism
- Przeprowadzono wyszukiwanie: luty 2021 r.

KROK 4

- Kryteria metodologiczne (pełna recenzja manuskryptu)
 - Jedna lub więcej zmiennych będących echokardiograficznymi objawami PH, zgodnie z wytycznymi ESC/ERS 2022 dotyczącymi diagnostyki i leczenia nadciśnienia płucnego
 - Maksymalna prędkość TR
 - Stosunek wymiaru końcoworozkurczowego RV do wymiaru końcoworozkurczowego LV $> 1,0$
 - Spłaszczenie przegrody międzykomorowej (wskaźnik ekscentryczności LV $> 1,1$ w skurczu i/lub rozkurczu)
 - Dopplerowski czas akceleracji w drodze odpływu z prawej komory < 105 ms i/lub wcięcie śródskurczowe
 - Wczesnorozkurczowa prędkość fali niedomykalności zastawki pnia płucnego $> 2,2$ m/s
 - Średnica PA > 25 mm
 - Średnica IVC > 21 mm ze zmniejszoną zapadalnością wdechową ($< 50\%$ w trakcie testu „wciągnięcia powietrza” [„sniff test”] lub $< 20\%$ przy spokojnym wdechu)
 - Powierzchnia prawego przedsionka (w końcowej fazie skurczu) > 18 cm²

— Porównanie z nowymi kryteriami metodologicznymi dla zwiększonej dokładności wykrywania mPAP > 20 mm Hg

- Wyniki wyszukiwania: 0
- Przeprowadzono wyszukiwanie: luty 2021 r.

13.6.2. PubMed

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	„Pulmonary Arterial Hypertension” [tiab]	12 889
2	„Echokardiografia” [Mesh]	139 477
3	echocardiograph*[tiab]	147 529
4	2 LUB 3	199 865
5	„Diagnoza” [Mesh]	8755 313
6	„diagnosis” [podtytuł]	3 668 679
7	probability[tiab] LUB diagnos*[tiab]	2 812 268
8	OR/5-7	10 779 000
9	„Cardiac Catheterization” [Mesh]	51 836
10	(arter*[tiab] LUB cardiac[tiab] LUB heart[tiab] LUB pulmonary[tiab]) ORAZ catheter*[tiab]	98 496
11	9 LUB 10	130 210
12	Right[tiab]	551 254
13	11 ORAZ 12	27 174
14	1 ORAZ 4 ORAZ 8 ORAZ 13	576
15	angielski[język]	n/d
16	14 ORAZ 15	498
17	1990/1/1:3000/12/31 [pdat]	n/d
18	16 ORAZ 17	487

13.6.3. Cochrane

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	„pulmonary arterial hypertension”: ti,ab	1446
2	Deskryptor MeSH: [Echocardiography] rozwiń wszystkie drzewa	4188
3	echocardiograph*:ti,ab	11 369
4	2 LUB 3	2969
5	Deskryptor MeSH: [Diagnosis] rozwiń wszystkie drzewa	337 591
6	Dowolny deskryptor MeSH we wszystkich produktach MeSH z kwalifikatorami: [diagnosis - DI]	52 946
7	Probability:ti,ab LUB diagnos*:ti,ab	163 468
8	OR/5-7	479 699
9	Deskryptor MeSH: [Cardiac Catheterization] rozwiń wszystkie drzewa	1344
10	(arter*:ti,ab LUB cardiac:ti,ab LUB heart:ti,ab LUB pulmonary:ti,ab) ORAZ catheter*:ti,ab	9982
11	9 LUB 10	10 585
12	right: ti, ab	27 832
13	11 ORAZ 12	1658
14	1 ORAZ 4 ORAZ 8 ORAZ 13	1

13.7. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 3

13.7.1. Strategie wyszukiwania (główne)

Ovid SP został użyty do przeszukania MEDLINE 28 października 2020 r. Wyszukiwane hasła to: „pulmonary hypertension” LUB „pulmonary arterial hypertension” ORAZ „systemic sclerosis” LUB „scleroderma” LUB „connective tissue disease” ORAZ „detection” LUB „screening” LUB „diagnosis”.

13.7.2. PubMed

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	„Hypertension, pulmonary” [Mesh]	37 397
2	(pulmonary[tiab] ORAZ hypertensi*[tiab])	58 338
3	1 LUB 2	65 794
4	„Systemic Sclerosis” [Mesh]	21 086
5	((diffuse[tiab] LUB limited[tiab] LUB systemic[tiab]) ORAZ (scleroderma[tiab] LUB sclerosis[tiab])) LUB „CREST Syndrome”[tiab]	30 165
6	4 LUB 5	37 527
7	screen*[tiab] LUB detect*[tiab]	3 065 944
8	3 ORAZ 6 ORAZ 7	480
9	angielski[język]	n/d
10	8 ORAZ 9	433
11	1990/1/1:3000/12/31 [pdat]	n/d
12	10 ORAZ 11	427

13.7.3. Cochrane

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	Deskryptor MeSH: [Hypertension, pulmonary] rozwiń wszystkie drzewa	1194
2	pulmonary:ti,ab ORAZ hypertensi*:ti,ab	4586
3	1 LUB 2	4743
4	Deskryptor MeSH: [Scleroderma, Systemic] rozwiń wszystkie drzewa	577
5	((diffuse: ti,ab LUB limited: ti,ab LUB systemic: ti,ab) ORAZ (scleroderma: ti,ab LUB sclerosis: ti,ab)) LUB „CREST Syndrome”: ti, ab	2055
6	4 LUB 5	2152
7	screen*:ti,ab LUB detect*:ti,ab	147 955
8	3 ORAZ 6 ORAZ 7	30

13.8. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 4

13.8.1. Strategie wyszukiwania (główne)

I. EMBASE

PAH, 268 wyników (z filtrami): 18 stycznia 2021 r.

Wyszukiwane hasła: („pulmonary arterial hypertension” LUB „pulmonary artery hypertension” LUB „PAH”) ORAZ („risk assessment”/exp LUB „risk algorithm”/exp LUB „risk score” LUB „risk stratification”) ORAZ („therapy” LUB „prognosis” LUB „survival” LUB „mortality” LUB „outcome” LUB „outcomes”) ORAZ ([article]/lim LUB [article in press]/lim LUB [review/lim] ORAZ [angielski]/lim ORAZ ([adult]/lim LUB [young adult]/lim LUB [middle aged]/lim LUB [aged]/lim LUB [very elderly]/lim) ORAZ [humans]/lim

II. PubMed

PAH, 191 wyników (z filtrami): 18 stycznia 2021 r.

Wyszukiwane hasła: (((„pulmonary arterial hypertension”[Mesh]) LUB („pulmonary artery hypertension”) LUB „PAH”)) ORAZ (((„risk assessment” [Mesh]) LUB („risk assessment”) LUB („risk stratification”) LUB („risk score”) LUB („risk algorithm”))) ORAZ ((((„therapeutics”[Mesh]) LUB („Survival”[Mesh])) LUB („Prognoza” [Mesh])) LUB („Mortality” [Mesh])) LUB („Outcome”) LUB („Outcomes”) ORAZ ((humans [Filtr] ORAZ (angielski [Filtr])) ORAZ ((humans [Filtr] ORAZ (angielski [Filtr] ORAZ (all adults [Filtr]))

13.8.2. PubMed

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	„Hypertension, pulmonary” [Majr]	29 328
2	(pulmonary[ti] ORAZ hypertensi*[ti])	26 904
3	1 LUB 2	33 957
4	„Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension” [tiab] LUB COMPERA [tiab] LUB (French [tiab] ORAZ (invasive [tiab] LUB noninvasive [tiab])) LUB „ Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management”[tiab] LUB „REVEAL 2.0”[tiab] LUB „REVEAL Registry”[tiab] LUB „REVEAL Risk Score”[tiab] LUB „risk assessment”[tiab] LUB „risk stratification”[tiab] LUB SPAHR LUB „Swedish PAH Registry” [tiab]	105 333
5	3 ORAZ 4	343
6	((“Adolescent Medicine” [Mesh] LUB „Pediatrics” [Mesh] LUB „Adolescent” [Mesh] LUB „Child” [Mesh] LUB „Infant” [Mesh]) NOT „Adult” [Mesh])	n/d
7	5 NOT 6	332
8	„Animals” [Mesh] NOT „Humans” [Mesh]	n/d
9	7 NOT 8	330
10	angielski[język]	n/d
11	9 ORAZ 10	314
12	1990/1/1:3000/12/31 [pdat]	n/d
13	11 ORAZ 12	314

13.8.3. Cochrane

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	Deskryptor MeSH: [Hypertension, pulmonary] rozwiń wszystkie drzewa	1194
2	pulmonary:ti,ab ORAZ hypertensi*:ti,ab	4586
3	1 LUB 2	4743
4	„Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension”: ti,ab LUB COMPERA:ti,ab LUB (French:ti,ab ORAZ (invasive:ti,ab LUB noninvasive:ti,ab)) LUB „Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management ti,ab LUB „REVEAL 2.0”:ti,ab LUB „REVEAL Registry”:ti,ab LUB „REVEAL Risk Score”: ti,ab LUB „risk assessment”:ti,ab LUB „risk stratification”:ti,ab LUB SPAHR LUB „Swedish PAH Registry”:ti,ab	4407
5	3 ORAZ 4	53

13.9. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 5

13.9.1. PubMed

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	„Hypertension, pulmonary” [Mesh]	37 397
2	(pulmonary[tiab] ORAZ hypertensi*[tiab])	58 338
3	1 LUB 2	65 794
4	„Heart failure” [Mesh] LUB „Heart Valve Diseases” [Mesh] LUB „Left ventricle, Dysfunction” [Mesh]	365 189
5	((heart[tiab] LUB ventricular[tiab]) ORAZ (disease[tiab] LUB dysfunction[tiab] LUB failure[tiab]))	484 668
6	4 LUB 5	617 809
7	Left[tiab]	698 310
8	6 ORAZ 7	150 116
9	„Atrasentan” [Mesh] LUB „Bosentan” [Mesh] LUB „Endothelin receptor antagonists” [Mesh]	5883
10	„Endothelin receptor antagonists” [działanie farmakologiczne]	5901
11	„A 192621” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „ambrisentan” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „BQ 788” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „cyclo (Trp-Asp-Pro-Val-Leu)” [koncepcja uzupełniająca] LUB „macitentan” [koncepcja uzupełniająca] LUB „ZD4054” [Koncepcja uzupełniająca]	2205

12	A127722[tiab] LUB A147627[tiab] LUB A192621[tiab] LUB ABT627[tiab] LUB Ambrisentan[tiab] LUB Atrasentan[tiab] LUB Bosentan[tiab] LUB BQ-123[tiab] LUB BQ-788[tiab] LUB BSF208075[tiab] LUB “cyclo (D-Trp-D-Asp-Pro-D-Val-Leu)” [tiab] LUB “endothelin receptor antagonists”[tiab] LUB GSK1325760A[tiab] LUB Letairis[tiab] LUB LU208075[tiab] LUB macitentan[tiab] LUB opsumit[tiab] LUB “Ro 470203”[tiab] LUB Sitaxentan[tiab] LUB Tracleer[tiab] LUB Xinlay[tiab] LUB Zibotentan[tiab]	5558
13	OR/9-12	8350
14	“Phosphodiesterase 5 Inhibitors”[Mesh] LUB “Sildenafil Citrate”[Mesh] LUB “Tadalafil”[Mesh] LUB „Vardenafil Dihydrochloride”[Mesh]	8411
15	„Phosphodiesterase 5 Inhibitors” [Działanie farmakologiczne]	8485
16	„avanafil” [Koncepcja uzupełniająca]	59
17	Acetildenafil[tiab] LUB Avanafil[tiab] LUB Cialis[tiab] LUB Desmethylsildenafil[tiab] LUB Homosildenafil[tiab] LUB Hydroxyhomosildenafil[tiab] LUB IC351[tiab] LUB Levitra[tiab] LUB NCX911[tiab] LUB “PDE5I”[tiab] LUB “PDE5 inhibitors”[tiab] LUB “phosphodiesterase type 5 inhibitors” [tiab] LUB Revatio[tiab] LUB Sildenafil[tiab] LUB Staxyn[tiab] LUB Stendra[tiab] LUB Tadalafil[tiab] LUB “UK9248010”[tiab] LUB Vardenafil[tiab] LUB Viagra[tiab]	10 470
18	OR/14-17	12 090
19	„Soluble Guanylyl Cyclase” [Mesh]	1147
20	„BAY 58-2667” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „riociguat” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „SgcA protein, Dictyostelium discoideum” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „vericiguat” [Koncepcja uzupełniająca]	313
21	adempas[tiab] LUB cinaciguat[tiab] LUB „guanylate cyclase”[tiab] LUB riociguat[tiab] LUB vericiguat[tiab] LUB verquvo[tiab]	7874
22	OR/19-21	8518
23	„Epoprostenol” [Mesh] LUB „Iloprost” [Mesh] LUB „Receptors, Epoprostenol” [Mesh]	14 245
24	„treprostinil” [Koncepcja uzupełniająca]	366
25	ciloprost[tiab] LUB flolan[tiab] LUB orenitram[tiab] LUB prostacyclin[tiab] LUB remodulin[tiab] LUB veletri[tiab] LUB ventavis[tiab]	14 391
26	OR/23-25	20 053
27	13 LUB 18 LUB 22 LUB 26	46 639
28	3 ORAZ 8 ORAZ 27	376
29	angielski[język]	n/d
30	28 ORAZ 29	342
31	1990/1/1:3000/12/31 [pdatt]	n/d
32	30 ORAZ 31	340

13.9.2. Cochrane

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	Deskryptor MeSH: [Hypertension, pulmonary] rozwiń wszystkie drzewa	1194
2	pulmonary:ti,ab ORAZ hypertensi*:ti,ab	4586
3	1 LUB 2	4743
4	Deskryptor MeSH: [Heart failure] rozwiń wszystkie drzewa	9646
5	Deskryptor MeSH: [Heart valve diseases] rozwiń wszystkie drzewa	2132
6	Deskryptor MeSH: [Ventricular dysfunction, left] rozwiń wszystkie drzewa	1988
7	((heart:ti,ab LUB ventricular:ti,ab) ORAZ (disease:ti, ab LUB dysfunction:ti,ab LUB failure:ti,ab))	57 320
8	OR4-7	60 144
9	left: ti, ab	46 240
10	8 ORAZ 9	14 510
11	Deskryptor MeSH: [Atrasentan] rozwiń wszystkie drzewa	39
12	Deskryptor MeSH: [Bosentan] rozwiń wszystkie drzewa	190
13	Deskryptor MeSH: [Endothelin receptor antagonists] rozwiń wszystkie drzewa	275
14	A127722:ti,ab LUB A147627:ti,ab LUB A192621:ti,ab LUB ABT627:ti,ab LUB Ambrisentan:ti,ab LUB Atrasentan:ti,ab LUB Bosentan:ti,ab LUB BQ-123:ti,ab LUB BQ-788:ti,ab LUB BSF208075:ti,ab LUB "cyclo (D-Trp-D-Asp-Pro-D-Val-Leu)":ti,ab LUB "endothelin receptor antagonists":ti,ab ORGSK1325760A:ti,ab LUB Letairis:ti,ab LUB LU208075:ti,ab LUB macitentan:ti,ab LUB opsumit:ti,ab LUB "Ro 470203":ti,ab LUB Sitaxentan:ti,ab LUB Tracleer:ti,ab LUB Xinlay:ti,ab LUB Zibotentan:ti,ab	1075
15	Deskryptor MeSH: [Phosphodiesterase 5 inhibitors] rozwiń wszystkie drzewa	382
16	Deskryptor MeSH: [Sildenafil Citrate] rozwiń wszystkie drzewa	962
17	Deskryptor MeSH: [Tadalafil] rozwiń wszystkie drzewa	431
18	Deskryptor MeSH: [Vardenafil Dihydrochloride] rozwiń wszystkie drzewa	174

19	Acetildenafil:ti,ab LUB Avanafil:ti,ab LUB Cialis:ti,ab LUB Desmethyldildenafil:ti,ab LUB Homosildenafil:ti,ab LUB Hydroxyhomosildenafil:ti,ab LUB IC351:ti,ab LUB Levitra:ti,ab LUB NCX911:ti,ab LUB "PDE5":ti,ab LUB "PDE5 inhibitors":ti,ab LUB "phosphodiesterase type 5 inhibitors":ti,ab LUB Revatio:ti,ab LUB Sildenafil:ti,ab LUB Staxyn:ti,ab LUB Stendra:ti,ab LUB Tadalafil:ti,ab LUB "UK 9248010":ti,ab LUB Vardenafil:ti,ab LUB Viagra:ti,ab	3344
20	Deskryptor MeSH: [Soluble Guanylyl Cyclase] rozwiń wszystkie drzewa	14
21	adempas:ti,ab LUB cinaciguat:ti,ab LUB "guanylatecyclase":ti,ab LUB riociguat:ti,ab LUB vericiguat:ti,ab LUB verquvo:ti,ab	415
22	Deskryptor MeSH: [Epoprostenol] rozwiń wszystkie drzewa	527
23	Deskryptor MeSH: [Iloprost] rozwiń wszystkie drzewa	224
24	Deskryptor MeSH: [Receptors, Epoprostenol] rozwiń wszystkie drzewa	9
25	cilprost:ti,ab LUB flolan:ti,ab LUB orenitram:ti,ab LUB prostacyclin:ti,ab LUB remodulin:ti,ab LUB veletri:ti,ab LUB ventavis:ti,ab	1184
26	OR/11-25	6140
27	3 ORAZ 4 ORAZ 10	141

13.10. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 6**13.10.1. PubMed**

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	„Hypertension, pulmonary” [Mesh]	39 397
2	pulmonary[tiab] ORAZ hypertensi*[tiab]	58 338
3	1 LUB 2	65 794
4	„Pulmonary Disease, Chronic Obstructive” [Mesh]	57 844
5	„Chronic Obstructive Pulmonary Disease”[tiab] LUB COPD[tiab]	67 781
6	4 LUB 5	88 997
7	„Atrasentan” [Mesh] LUB „Bosentan” [Mesh] LUB „Endothelin Receptor Antagonists” [Mesh]	5883

8	„Endothelin Receptor Antagonists” [działanie farmakologiczne]	5901
9	„A 192621” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „ambrisentan” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „BQ 788” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „cyclo (Trp-Asp-Pro-Val-Leu)” [koncepcja uzupełniająca] LUB „macitentan” [koncepcja uzupełniająca] LUB „ZD4054” [Koncepcja uzupełniająca]	2205
10	A127722[tiab] LUB A147627[tiab] LUB A192621[tiab] LUB ABT627[tiab] LUB Ambrisentan[tiab] LUB Atrasentan[tiab] LUB Bosentan[tiab] LUB BQ-123[tiab] LUB BQ-788[tiab] LUB BSF208075[tiab] LUB “cyclo (D-Trp-D-Asp-Pro-D-Val-Leu)”[tiab] LUB “endothelin receptor antagonists”[tiab] LUB GSK1325760A[tiab] LUB Letairis[tiab] LUB LU208075[tiab] LUB macitentan[tiab] LUB opsumit[tiab] LUB “Ro 470203”[tiab] LUB Sitaxentan[tiab] LUB Tracleer[tiab] LUB Xinlay[tiab] LUB Zibotentan[tiab]	5558
11	OR/7-10	8350
12	“Phosphodiesterase 5 Inhibitors”[Mesh] LUB “Sildenafil Citrate”[Mesh] LUB “Tadalafil”[Mesh] LUB „Vardenafil Dihydrochloride”[Mesh]	8411
13	„Phosphodiesterase 5 Inhibitors” [Działanie farmakologiczne]	8485
14	„avanafil” [Koncepcja uzupełniająca]	59
15	Acetildenafil[tiab] LUB Avanafil[tiab] LUB Cialis[tiab] LUB Desmethylsildenafil[tiab] LUB Homosildenafil[tiab] LUB Hydroxyhomosildenafil[tiab] LUB IC351[tiab] LUB Levitra[tiab] LUB NCX911[tiab] LUB “PDE5I”[tiab] LUB “PDE5 inhibitors”[tiab] LUB “phosphodiesterase type 5 inhibitors”[tiab] LUB Revatio[tiab] LUB Sildenafil[tiab] LUB Staxyn[tiab] LUB Stendra[tiab] LUB Tadalafil[tiab] LUB “UK9248010”[tiab] LUB Vardenafil[tiab] LUB Viagra[tiab]	10 470
16	OR/12-15	12 090
17	„Soluble Guanylyl Cyclase”[Mesh]	1147
18	„BAY 58-2667” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „riociguat” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „SgcA protein, Dictyostelium discoideum” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „vericiguat” [Koncepcja uzupełniająca]	313
19	adempas[tiab] LUB cinaciguat[tiab] LUB “guanylate cyclase”[tiab] LUB riociguat[tiab] LUB vericiguat[tiab] LUB verquvo[tiab]	7874
20	OR/17-19	8518

21	„Epoprostenol” [Mesh] LUB „Iloprost” [Mesh] LUB „Receptors, poprostenol” [Mesh]	14 245
22	„treprostinil” [Koncepcja uzupełniająca]	366
23	ciloprost[tiab] LUB flolan[tiab] LUB orenitram[tiab] LUB prostacyclin[tiab] LUB remodulin[tiab] LUB velettri[tiab] LUB ventavis[tiab]	14 391
24	OR/21-23	20 053
25	11 LUB 16 LUB 20 LUB 24	46 639
26	3 ORAZ 6 ORAZ 25	134
27	angielski[język]	n/d
28	26 ORAZ 27	122
29	1990/1/1:3000/12/31 [pdat]	n/d
30	28 ORAZ 29	120

13.10.2. Cochrane

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	Deskryptor MeSH: [Hypertension, pulmonary] rozwiń wszystkie drzewa	1194
2	pulmonary:ti,ab ORAZ hypertensi*:ti,ab	4586
3	1 LUB 2	4743
4	Deskryptor MeSH: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] rozwiń wszystkie drzewa	5855
5	„Chronic Obstructive Pulmonary Disease”: ti LUB COPD: ti	15 260
6	4 LUB 5	16 651
7	Deskryptor MeSH: [Atrasentan] rozwiń wszystkie drzewa	39
8	Deskryptor MeSH: [Bosentan] rozwiń wszystkie drzewa	190
9	Deskryptor MeSH: [Endothelin receptor antagonists] rozwiń wszystkie drzewa	275
10	A127722:ti,ab LUB A147627:ti,ab LUB A192621:ti,ab LUB ABT627:ti,ab LUB Ambrisentan:ti,ab LUB Atrasentan:ti,ab LUB Bosentan:ti,ab LUB BQ-123:ti,ab LUB BQ-788:ti,ab LUB BSF208075:ti,ab LUB “cyclo (D-Trp-D-Asp-Pro-D-Val-Leu)":ti,ab LUB “endothelin receptor antagonists”:ti,ab LUB GSK1325760A:ti,ab LUB Letairis:ti,ab LUB LU208075:ti,ab LUB macitentan:ti,ab LUB opsumit:ti,ab LUB “Ro 470203”:ti,ab LUB Sitaxentan:ti,ab LUB Tracleer:ti,ab LUB Xinlay:ti,ab LUB Zibotentan:ti,ab	1075
11	Deskryptor MeSH: [Phosphodiesterase 5 Inhibitors] rozwiń wszystkie drzewa	382
12	Deskryptor MeSH: [Sildenafil Citrate] rozwiń wszystkie drzewa	962
13	Deskryptor MeSH: [Tadalafil] rozwiń wszystkie drzewa	431
14	Deskryptor MeSH: [Vardenafil Dihydrochloride] rozwiń wszystkie drzewa	174

15	Acetildenafil:ti,ab LUB Avanafil:ti,ab LUB Cialis:ti,ab LUB Desmethylsildenafil:ti,ab LUB Homosildenafil:ti,ab LUB Hydroxyhomosildenafil:ti,ab LUB IC351:ti,ab LUB Levitra:ti,ab LUB NCX911:ti,ab LUB "PDE5I":ti,ab LUB "PDE5 inhibitors":ti,ab LUB "phosphodiesterase type 5 inhibitors":ti,ab LUB Revatio:ti,ab LUB Sildenafil:ti,ab LUB Staxyn:ti,ab LUB Stendra:ti,ab LUB Tadalafil:ti,ab LUB "UK 9248010":ti,ab LUB Vardenafil:ti,ab LUB Viagra:ti,ab	3344
16	Deskryptor MeSH: [Soluble Guanylyl Cyclase] rozwiń wszystkie drzewa	14
17	adempas:ti,ab LUB cinaciguat:ti,ab LUB "guanylate cyclase":ti,ab LUB riociguat:ti,ab LUB vericiguat:ti,ab LUB verquvo:ti,ab	415
18	Deskryptor MeSH: [Epoprostenol] rozwiń wszystkie drzewa	527
19	Deskryptor MeSH: [Iloprost] rozwiń wszystkie drzewa	224
20	Deskryptor MeSH: [Receptors, Epoprostenol] rozwiń wszystkie drzewa	9
21	ciloprost:ti,ab LUB flolan:ti,ab LUB orenitram:ti,ab LUB prostacyclin:ti,ab LUB remodulin:ti,ab LUB velettri:ti,ab LUB ventavis:ti,ab	1184
22	OR/7-21	6140
23	3 ORAZ 6 ORAZ 22	50

13.11. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 7

13.11.1. PubMed

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	„Hypertension, pulmonary” [Mesh]	37 397
2	pulmonary[tiab] ORAZ hypertensi*[tiab]	58 338
3	1 LUB 2	65 794
4	„Lung disease, Interstitial” [Mesh]	57 008
5	(interstitial[tiab] ORAZ lung[tiab]) LUB „idiopathic pulmonary fibrosis”[tiab]	30 364
6	4 LUB 5	78 946
7	„Atrasentan”[Mesh] LUB „Bosentan”[Mesh] LUB „Endothelin Receptor Antagonists”[Mesh]	5883
8	„Endothelin Receptor Antagonists” [działanie farmakologiczne]	5901
9	„A 192621” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „ambrisentan” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „BQ 788” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „cyclo (Trp-Asp-Pro-Val-Leu)” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „macitentan” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „ZD4054” [Koncepcja uzupełniająca]	2205

10	A127722[tiab] LUB A147627[tiab] LUB A192621[tiab] LUB ABT627[tiab] LUB Ambrisentan[tiab] LUB Atrasentan[tiab] LUB Bosentan[tiab] LUB BQ-123[tiab] LUB BQ-788[tiab] LUB BSF208075[tiab] LUB "cyclo (D-Trp-D-Asp-Pro-D-Val-Leu)"[tiab] LUB "endothelin receptor antagonists"[tiab] LUB GSK1325760A[tiab] LUB Letairis[tiab] LUB LU208075[tiab] LUB macitentan[tiab] LUB opsumit[tiab] LUB "Ro 470203"[tiab] LUB Sitaxentan[tiab] LUB Tracleer[tiab] LUB Xinlay[tiab] LUB Zibotentan[tiab]	5558
11	OR/9-12	8350
12	„Soluble Guanylyl Cyclase” [Mesh]	1147
13	„BAY 58-2667” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „riociguat” [Koncepcja uzupełniająca] LUB „SgcA protein, Dictyostelium discoideum”[Koncepcja uzupełniająca] LUB „vericiguat”[Koncepcja uzupełniająca]	313
14	adempas[tiab] LUB cinaciguat[tiab] LUB "guanylate cyclase"[tiab] LUB riociguat[tiab] LUB vericiguat[tiab] LUB verquvo[tiab]	7874
15	OR/19-21	8518
16	„Epoprostenol” [Mesh] LUB „Iloprost” [Mesh] LUB „Receptors, Epoprostenol” [Mesh]	14 245
17	„treprostinil” [Koncepcja uzupełniająca]	366
18	ciloprost[tiab] LUB flolan[tiab] LUB orenitram[tiab] LUB prostacyclin[tiab] LUB remodulin[tiab] LUB velettri[tiab] LUB ventavis[tiab]	14 391
19	OR/23-25	20 053
20	11 LUB 15 LUB 19	35 938
21	3 ORAZ 6 ORAZ 20	147
22	angielski[język]	n/d
23	21 ORAZ 22	133
24	1990/1/1:3000/12/31 [pdatt]	n/d
25	23 ORAZ 24	131

13.11.2. Cochrane

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	Deskryptor MeSH: [Hypertension, pulmonary] rozwiń wszystkie drzewa	1194
2	pulmonary:ti,ab ORAZ hypertensi*:ti,ab	4586
3	1 LUB 2	4743
4	Deskryptor MeSH: [Lung Diseases, Interstitial] rozwiń wszystkie drzewa	781
5	(interstitial:ti,ab ORAZ lung:ti,ab) LUB „idiopathic pulmonary fibrosis”:ti,ab	2231
6	4 LUB 5	2677
7	Deskryptor MeSH: [Atrasentan] rozwiń wszystkie drzewa	39

8	Deskryptor MeSH: [Bosentan] rozwiń wszystkie drzewa	190
9	Deskryptor MeSH: [Endothelin receptor antagonists] rozwiń wszystkie drzewa	275
10	A127722:ti,ab LUB A147627:ti,ab LUB A192621:ti,ab LUB ABT627:ti,ab LUB Ambrisentan:ti,ab LUB Atrasentan:ti,ab LUB Bosentan:ti,ab LUB BQ-123:ti,ab LUB BQ-788:ti,ab LUB BSF208075:ti,ab LUB "cyclo (D-Trp-D-Asp-Pro-D-Val-Leu)":ti,ab LUB "endothelin receptor antagonists":ti,ab LUB GSK1325760A:ti,ab LUB Letairis:ti,ab LUB LU208075:ti,ab LUB macitentan:ti,ab LUB opsumit:ti,ab LUB "Ro 470203":ti,ab LUB Sitaxentan:ti,ab LUB Tracleer:ti,ab LUB Xinlay:ti,ab LUB Zibotentan:ti,ab	1075
11	Deskryptor MeSH: [Soluble Guanylyl Cyclase] rozwiń wszystkie drzewa	14
12	adempas:ti,ab LUB cinaciguat:ti,ab LUB "guanylate cyclase":ti,ab LUB riociguat:ti,ab LUB vericiguat:ti,ab LUB verquvo:ti,ab	415
13	Deskryptor MeSH: [Epoprostenol] rozwiń wszystkie drzewa	527
14	Deskryptor MeSH: [Iloprost] rozwiń wszystkie drzewa	224
15	Deskryptor MeSH: [Receptors, Epoprostenol] rozwiń wszystkie drzewa	9
16	ciloprost:ti,ab LUB flolan:ti,ab LUB orenitram:ti,ab LUB prostacyclin:ti,ab LUB remodulin:ti,ab LUB velettri:ti,ab LUB ventavis:ti,ab	1189
17	OR/7-16	2950
18	3 ORAZ 6 ORAZ 17	41

13.12. Strategie wyszukiwania literatury dla kluczowego pytania narracyjnego nr 8

13.12.1. PubMed

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	„Angioplasty, Balloon” [Mesh]	53 390
2	„balloon pulmonary angioplasty” [tiab]	348
3	1 LUB 2	53 527
4	„Drug Therapy” [Mesh]	1 393 014
5	„drug therapy” [Podtytuł] LUB „therapy” [Podtytuł]	7266 292
6	“drug therap*”[tiab] LUB “medical therap*”[tiab] LUB “pulmonary vasodilator therap*”[tiab] LUB „targeted therap*”[tiab]	139 797
7	OR/4-6	7 802 736
8	“chronic thromboembolic pulmonary hypertension”[tiab] LUB CTEPH[tiab] LUB „residual pulmonary hypertension”[tiab]	2385
9	3 ORAZ 7 ORAZ 8	246
10	angielski[język]	n/d
11	9 ORAZ 10	231
12	1990/1/1:3000/12/31 [pdatt]	n/d
13	11 ORAZ 12	231

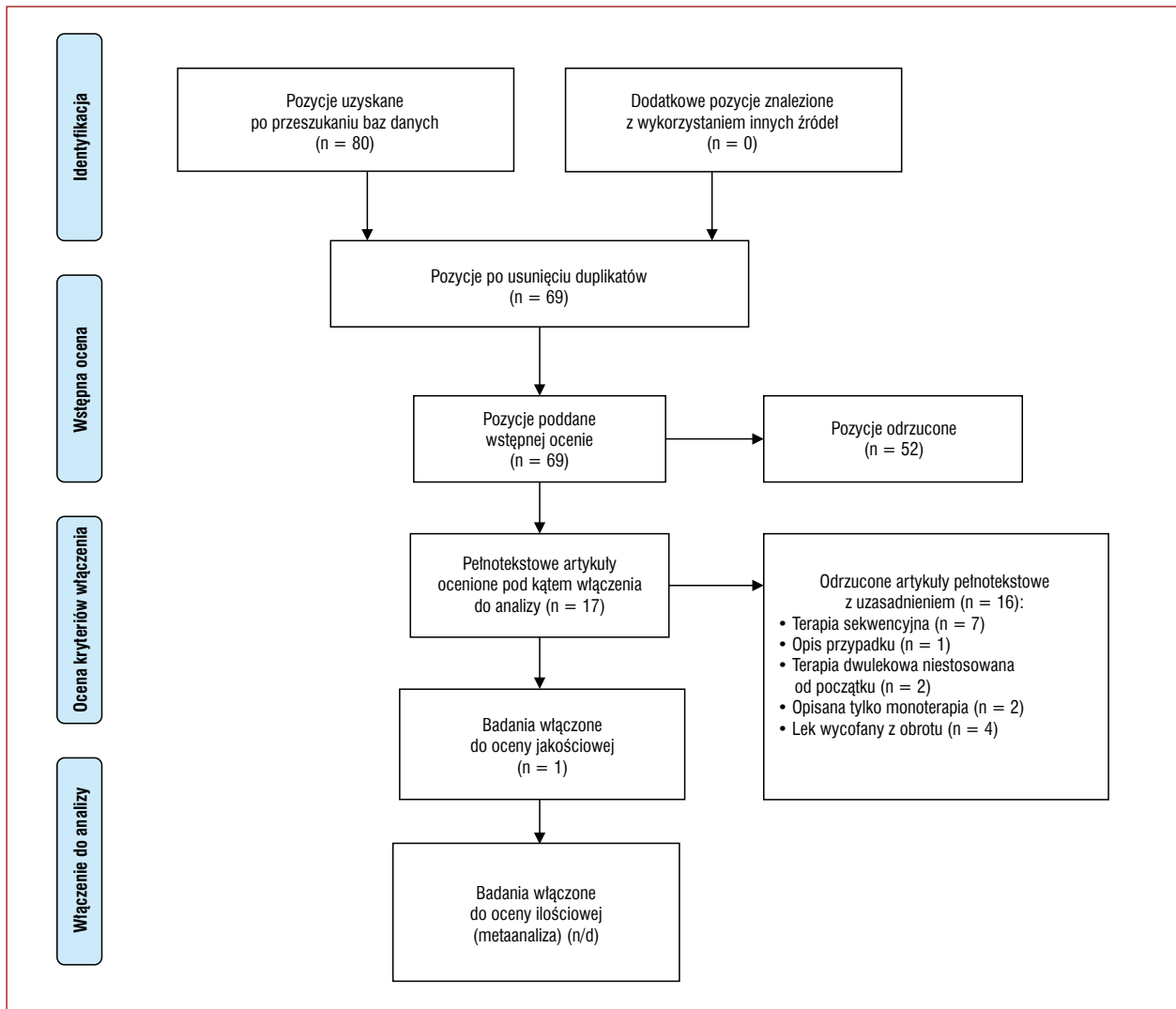
13.12.2. Cochrane

Data wyszukiwania: 12 kwietnia 2021 r.

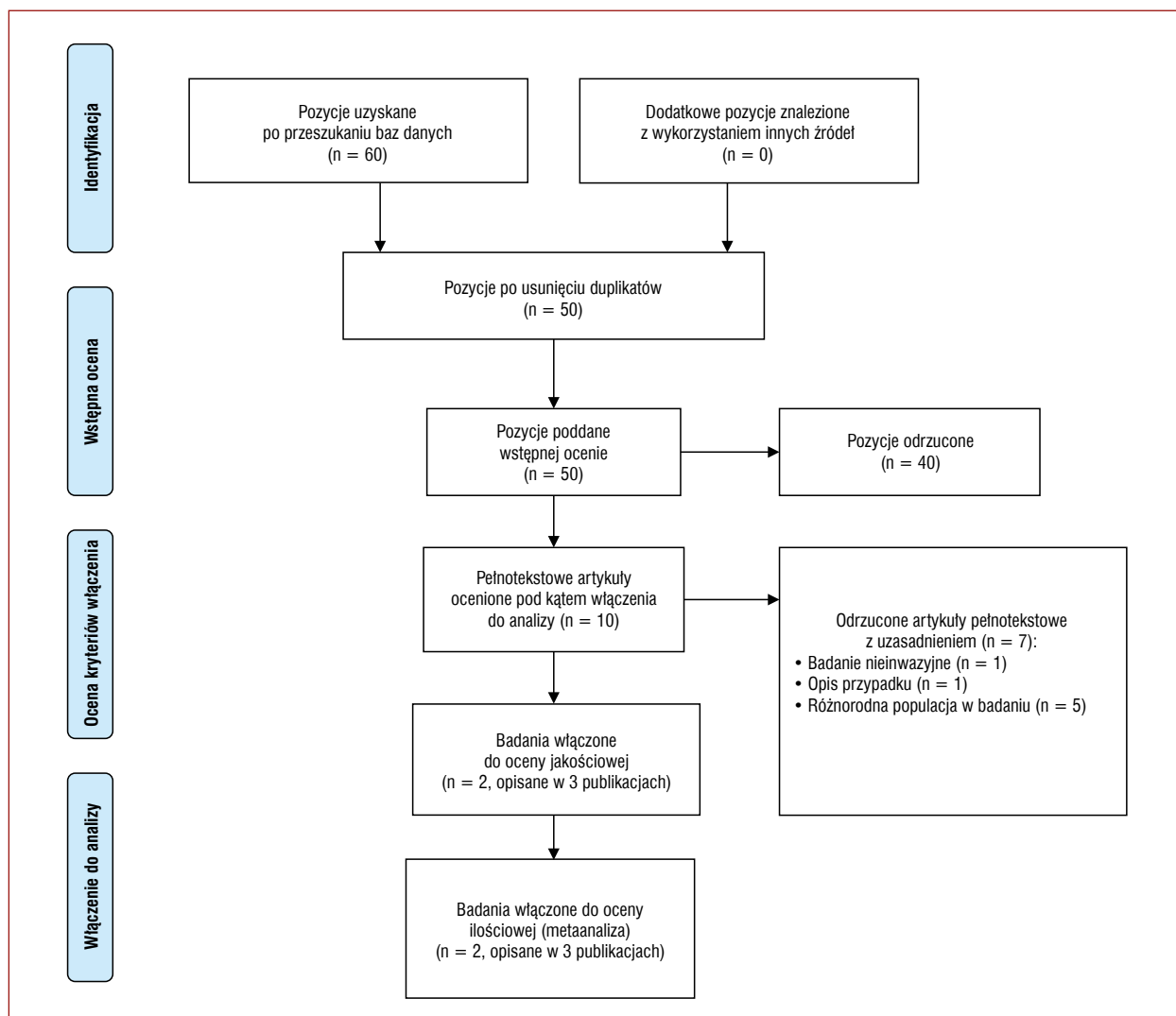
Nr zestawu	Strategia wyszukiwania	Wyniki
1	Deskryptor MeSH: [Angioplasty, Balloon] rozwiń wszystkie drzewa	4117
2	„balloon pulmonary angioplasty”: ti,ab	24
3	1 LUB 2	4138
4	Deskryptor MeSH: [Drug Therapy] rozwiń wszystkie drzewa	142 349
5	Dowolny deskryptor MeSH we wszystkich produktach MeSH i z kwalifikatorami: [drug therapy — DT]	204 370
n/d	Dowolny deskryptor MeSH we wszystkich produktach MeSH i z kwalifikatorami: [therapy - DT]	94 769
6	„drug therap*”:ti,ab LUB “medical therap*”:ti,ab LUB “pulmonary vasodilator therap*”:ti,ab LUB „targeted therap*”:ti,ab	231 579
7	OR/4-6	470 529
8	“chronic thromboembolic pulmonary hypertension”:ti,ab LUB CTEPH:ti,ab LUB „residual pulmonary hypertension”:ti,ab	246
9	3 ORAZ 7 ORAZ 8	11

14. DIAGRAMY PRISMA

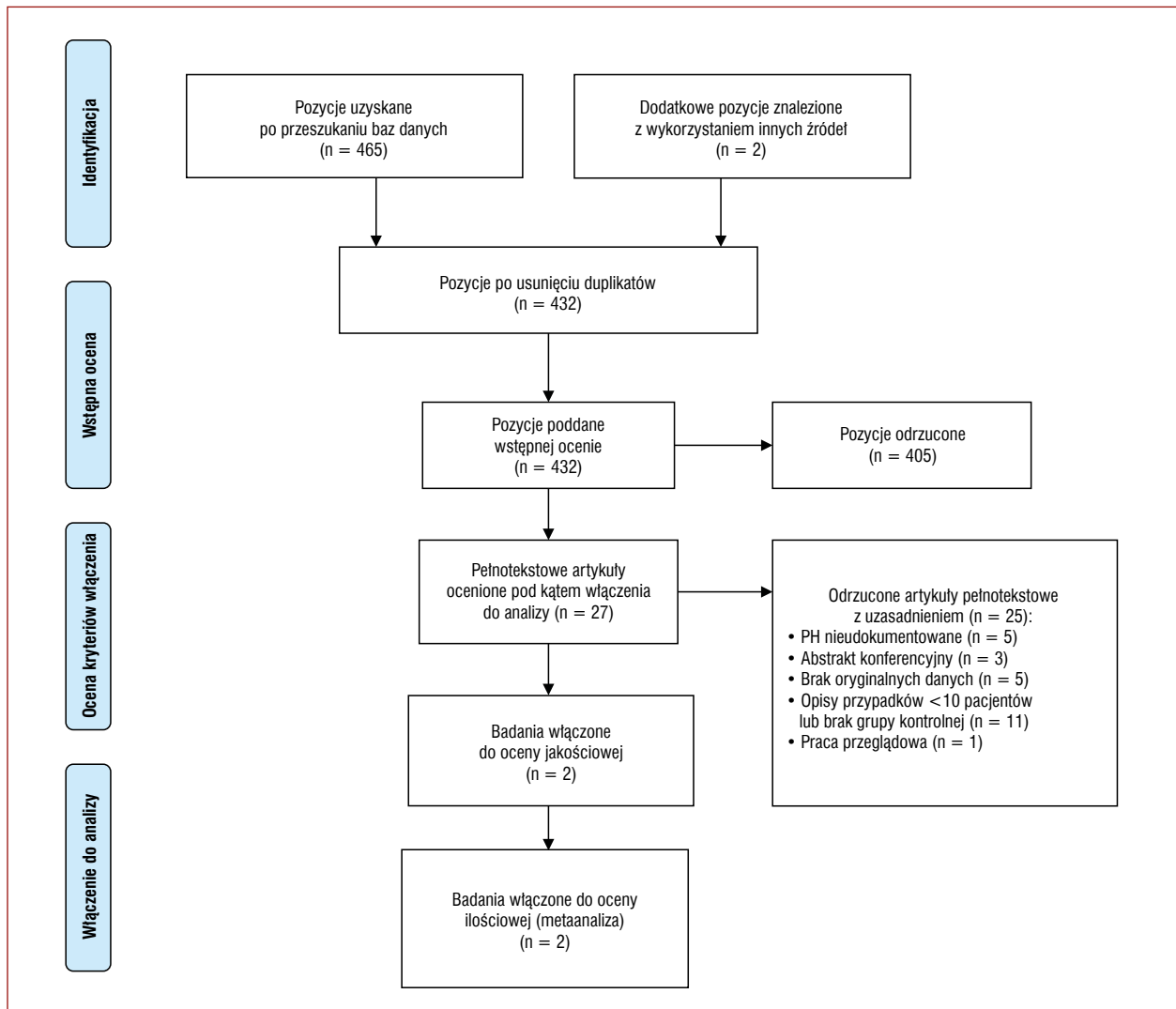
14.1. Diagram Prisma dla I pytania PICO



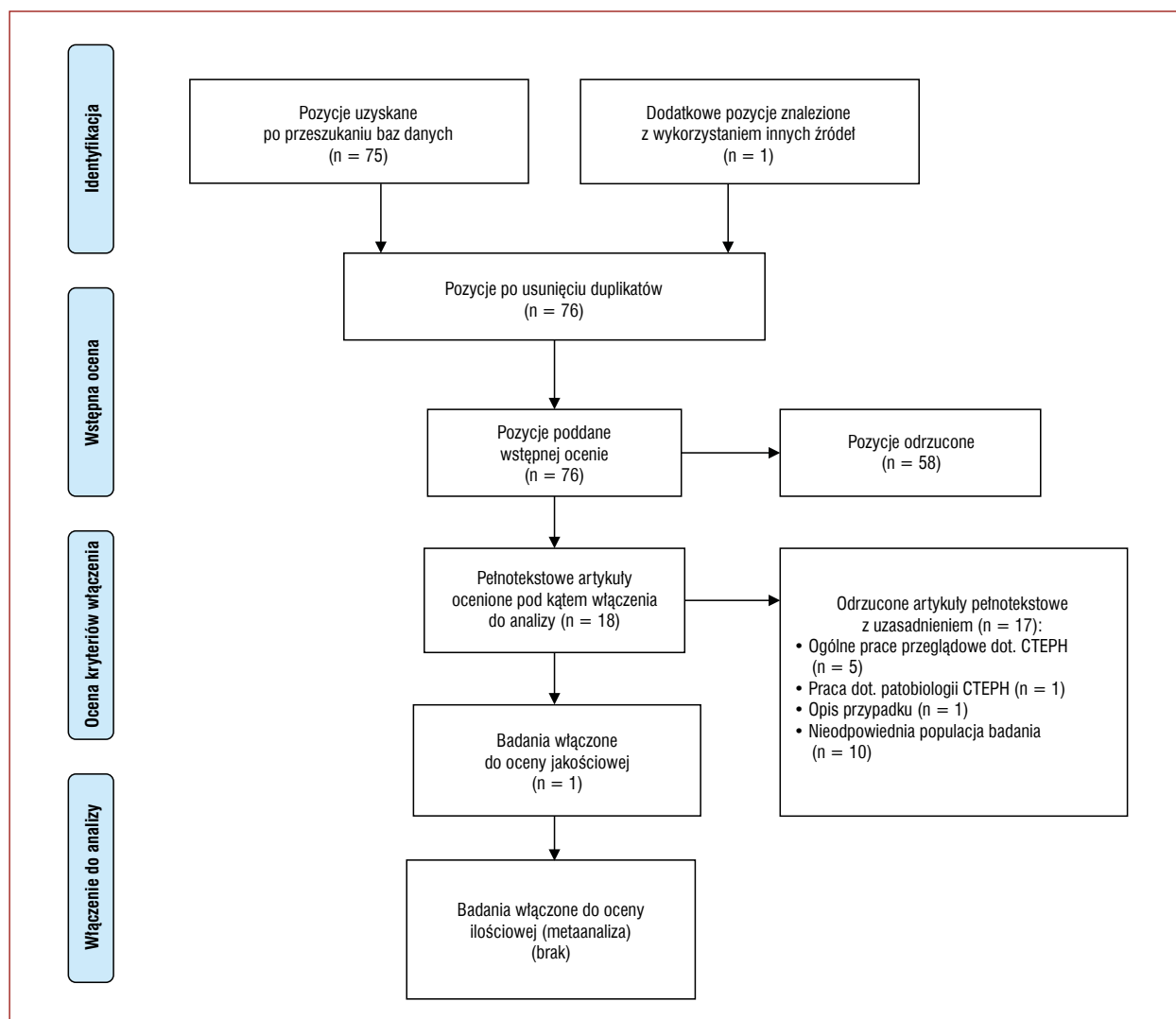
14.2. Diagram Prisma dla II pytania PICO



14.3. Diagram Prisma dla III pytania PICO

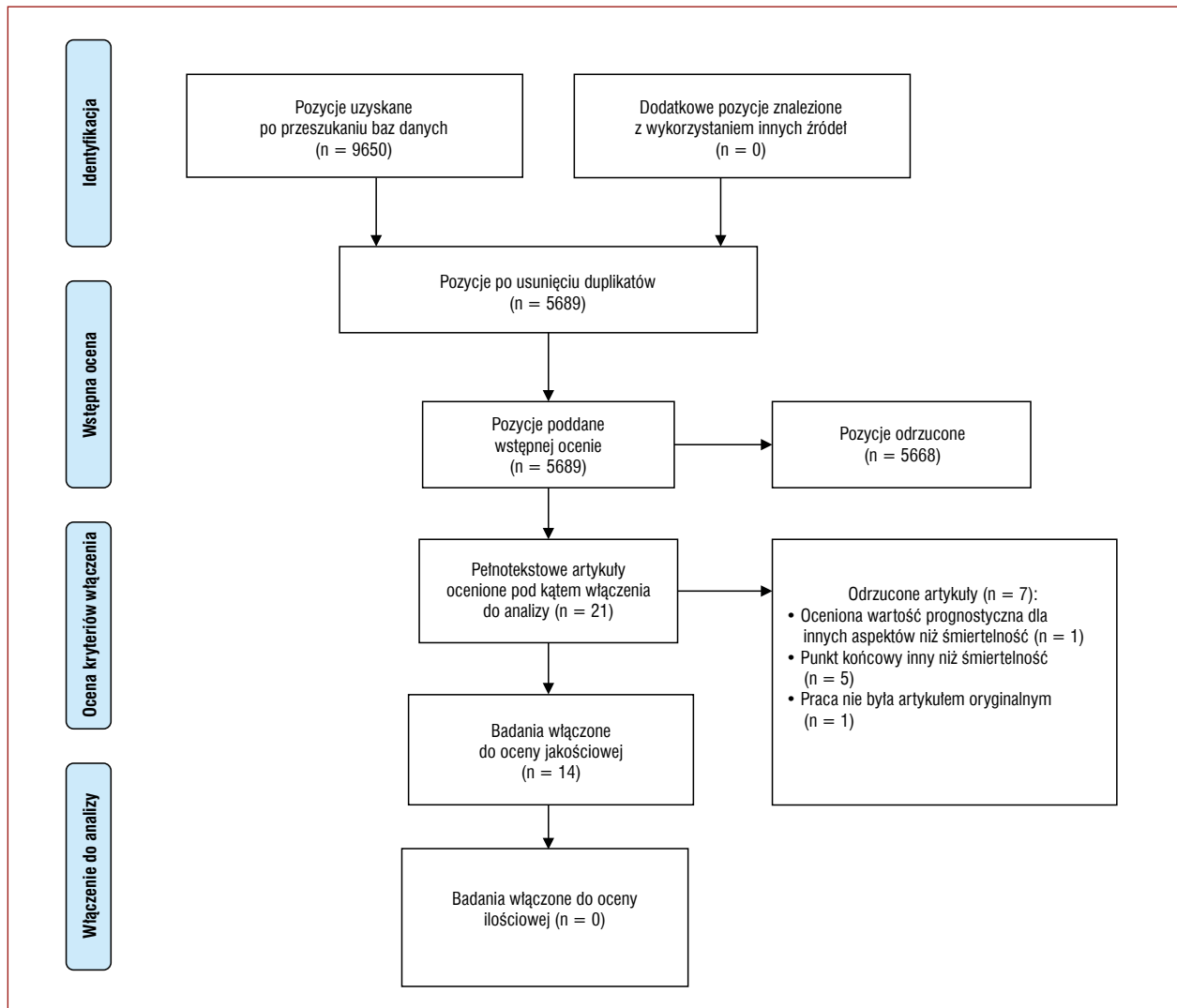


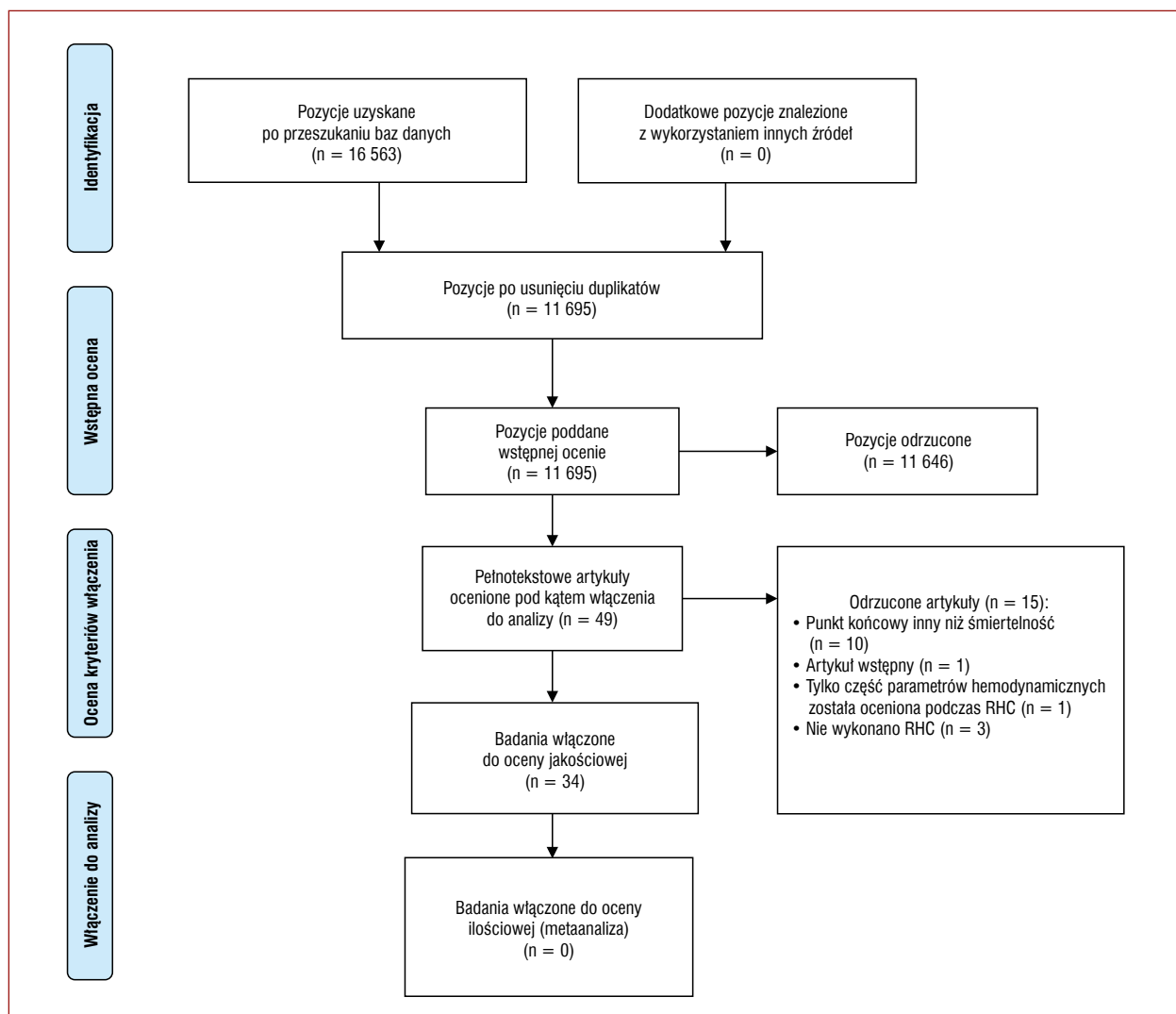
14.4. Diagram Prisma dla IV pytania PICO



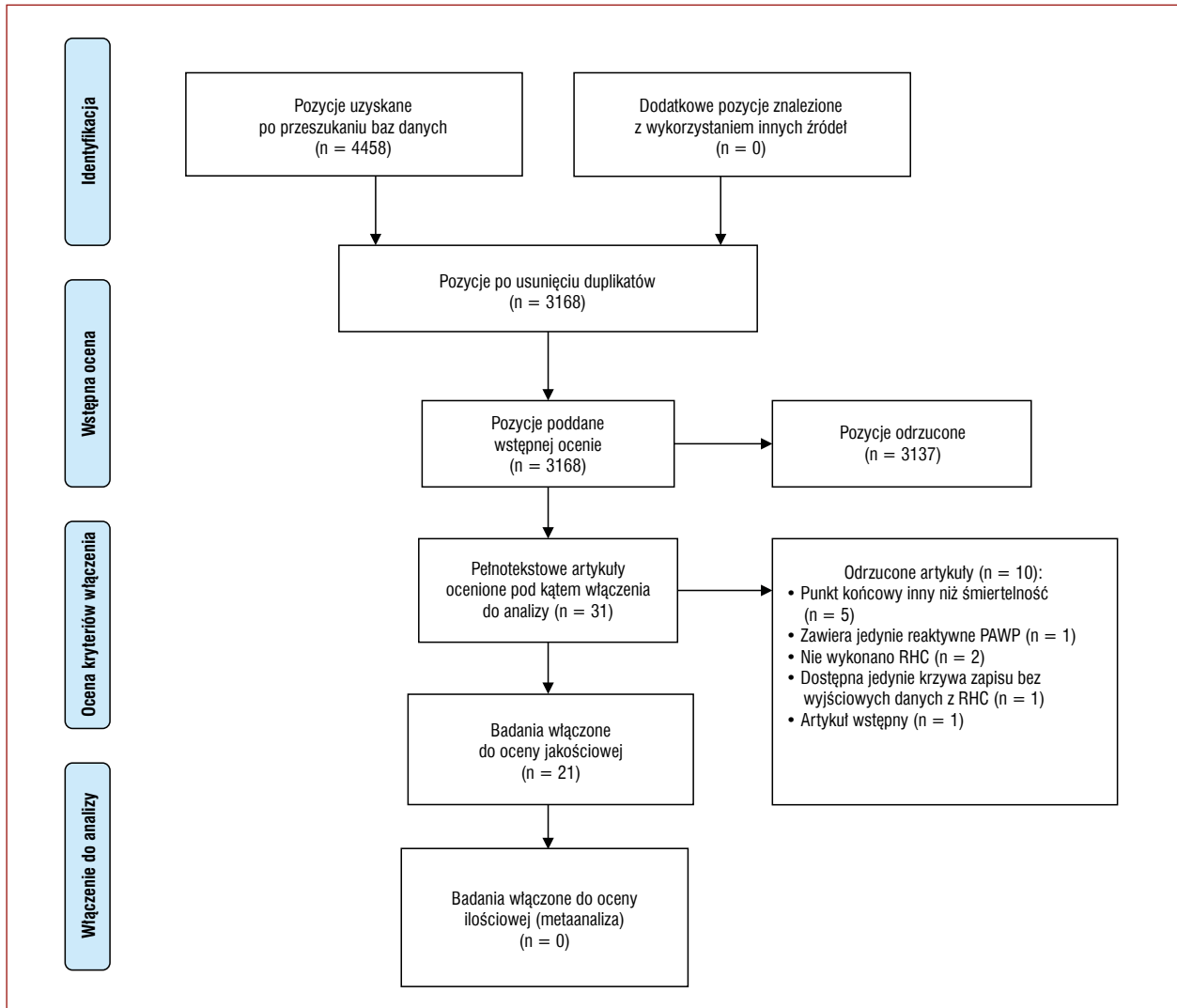
14.5. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 1

Kluczowe pytanie narracyjne nr 1 (PVR + śmiertelność)

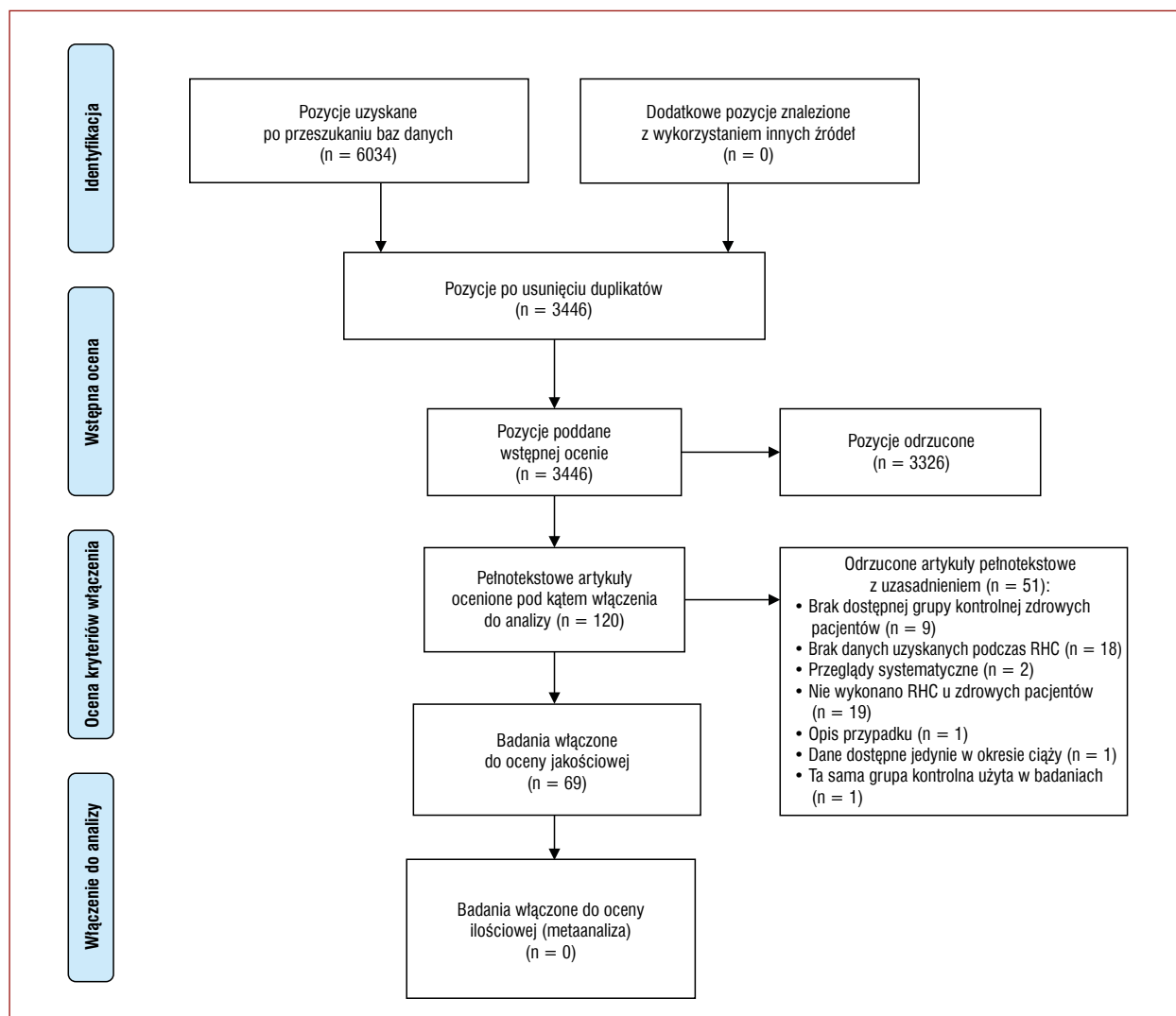


Kluczowe pytanie narracyjne nr 1 (mPAP + śmiertelność)

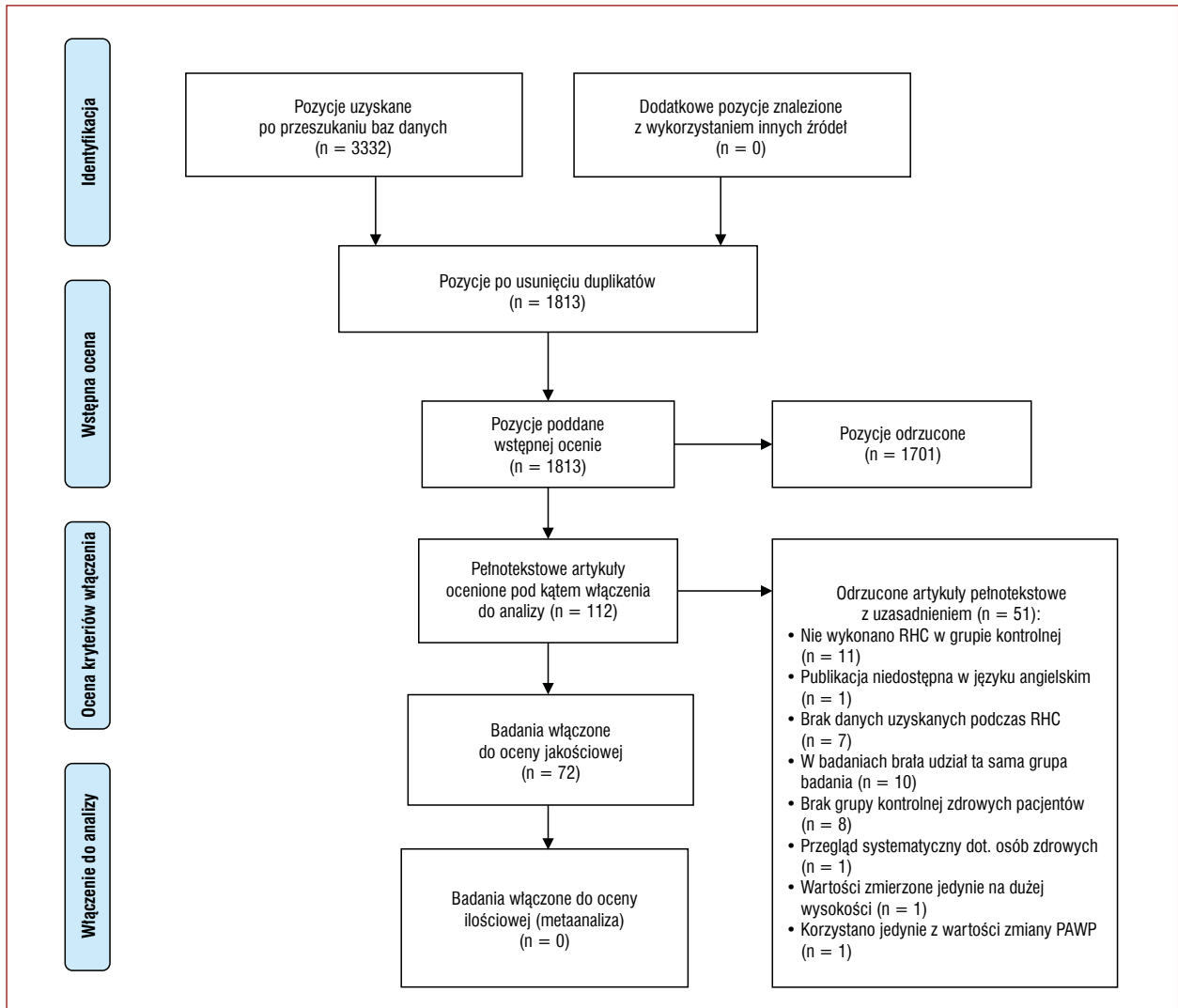
Kluczowe pytanie narracyjne nr 1 (PAWP + śmiertelność)

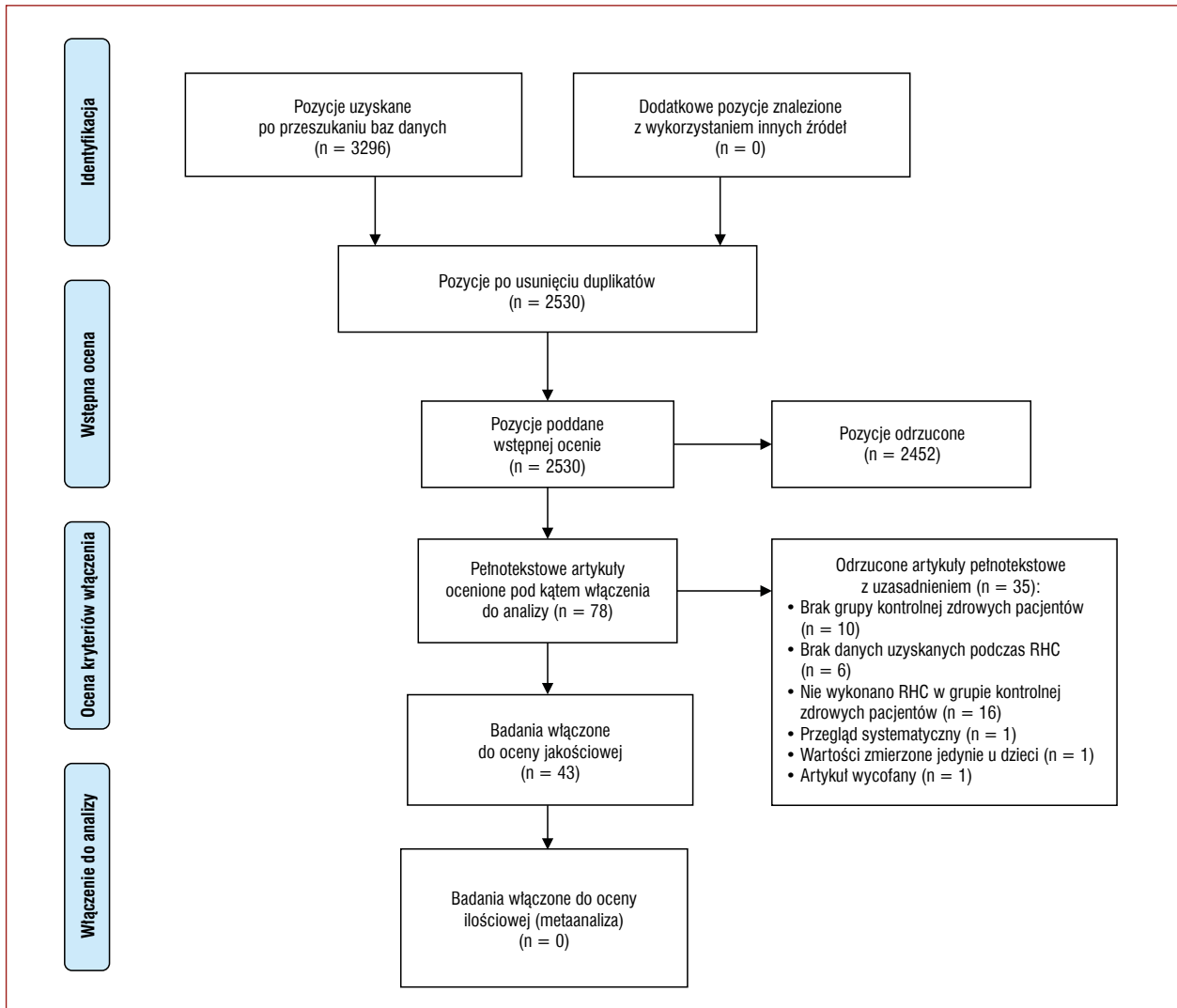


Kluczowe pytanie narracyjne nr 1 (PVR + śmiertelność)



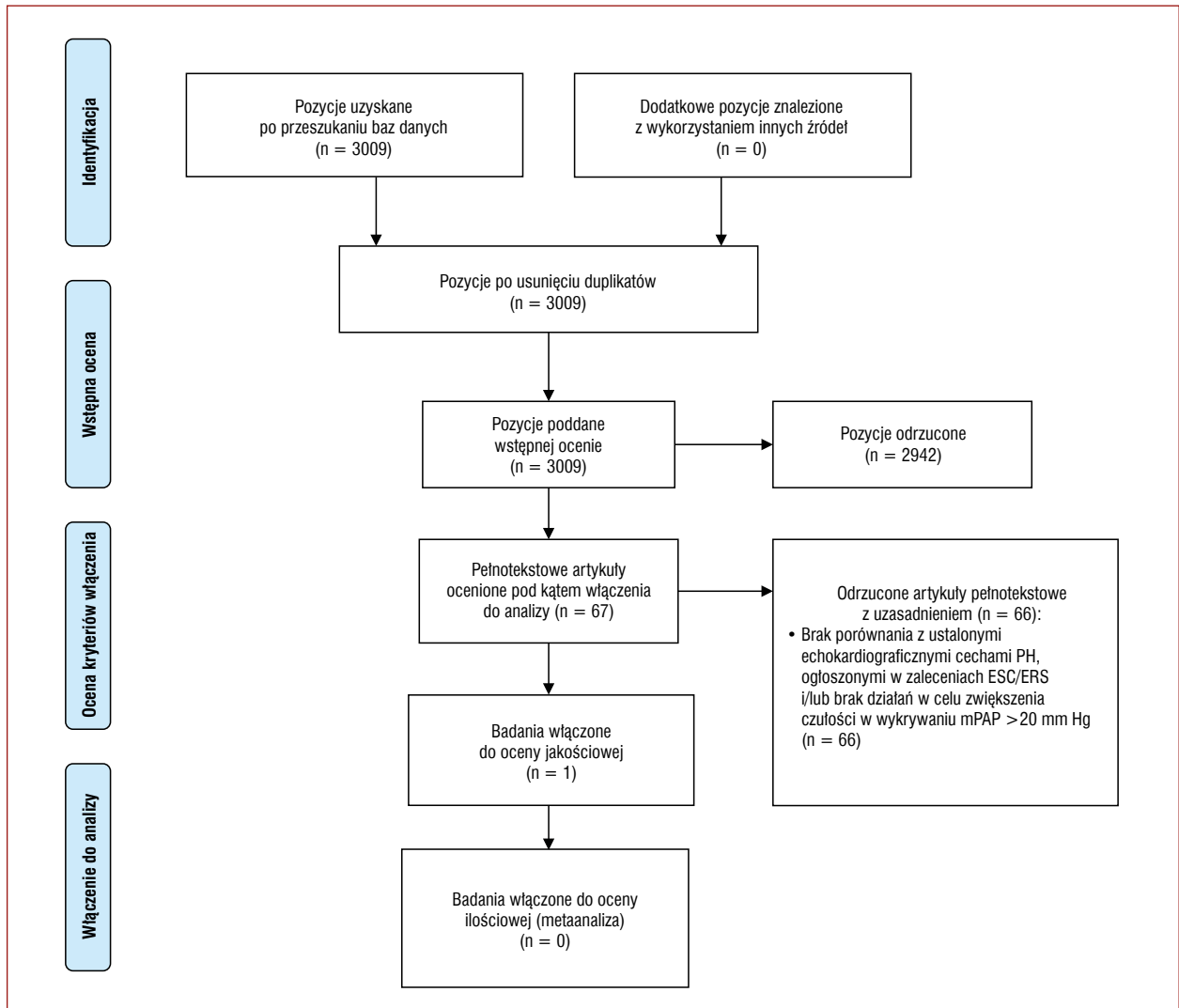
Kluczowe pytanie narracyjne nr 1 (PVR + wartości normalne)



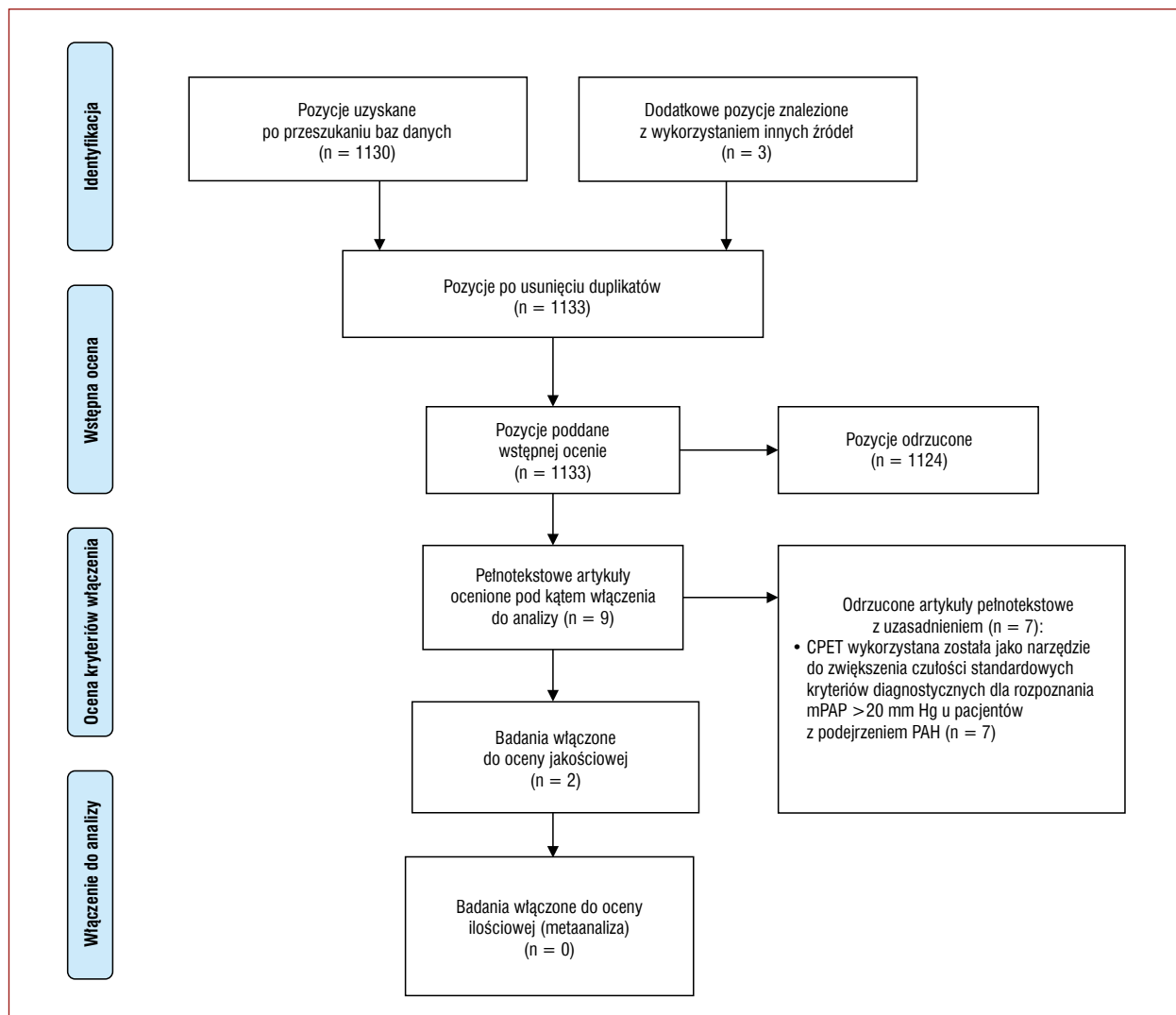
Kluczowe pytanie narracyjne nr 1 (PVR + wartości normalne)

14.6. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 2

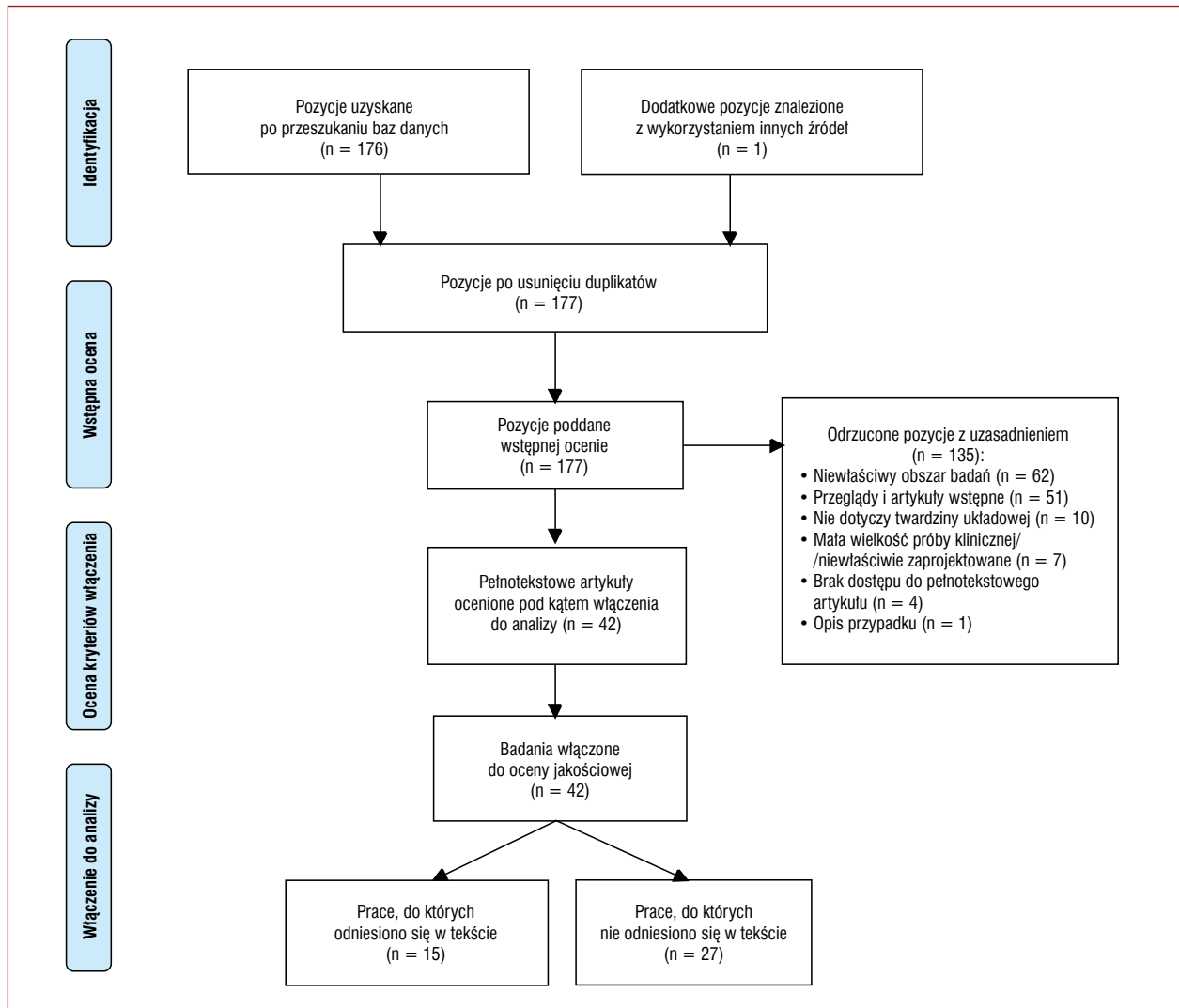
Kluczowe pytanie narracyjne nr 2a



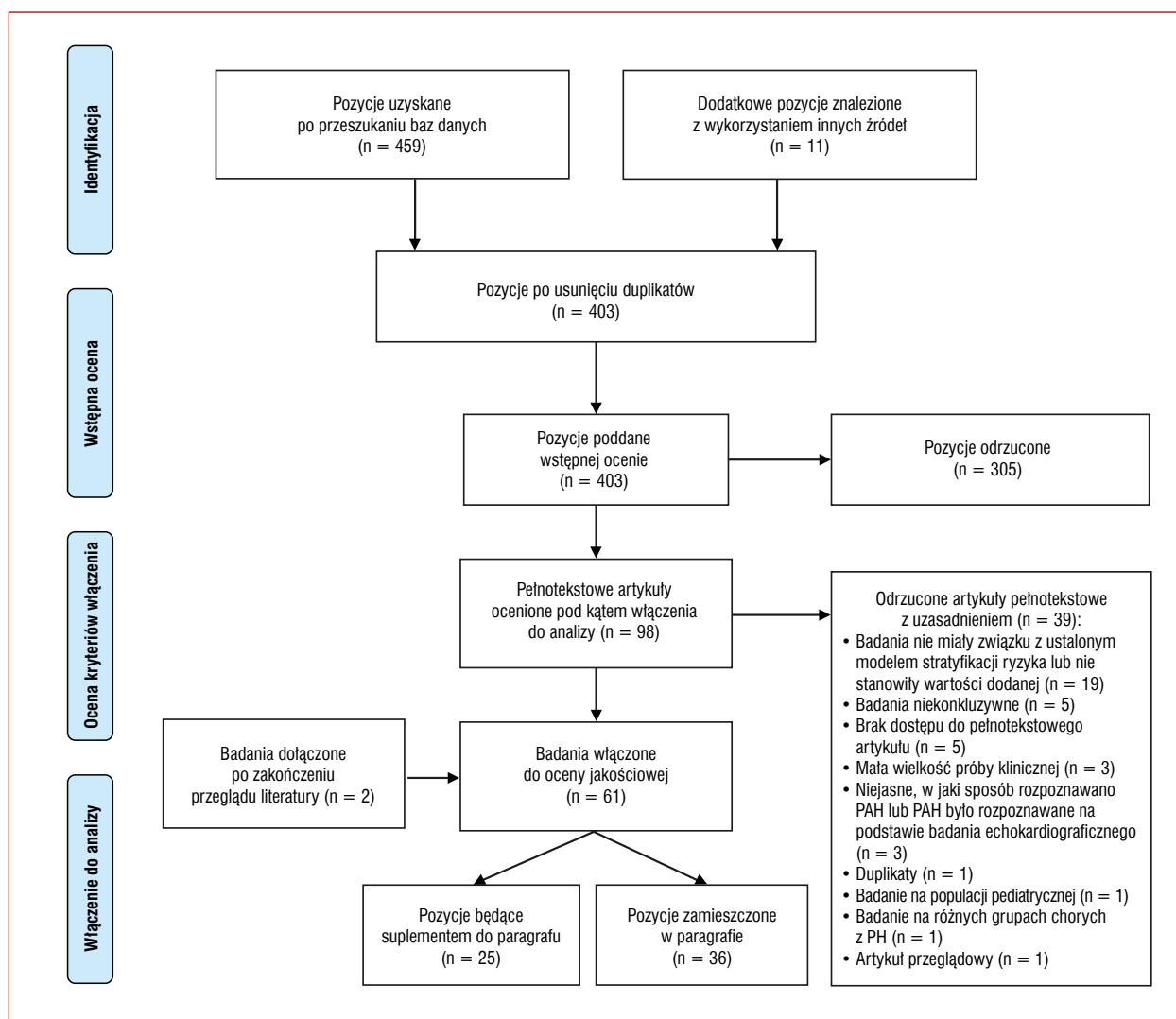
Kluczowe pytanie narracyjne nr 2a



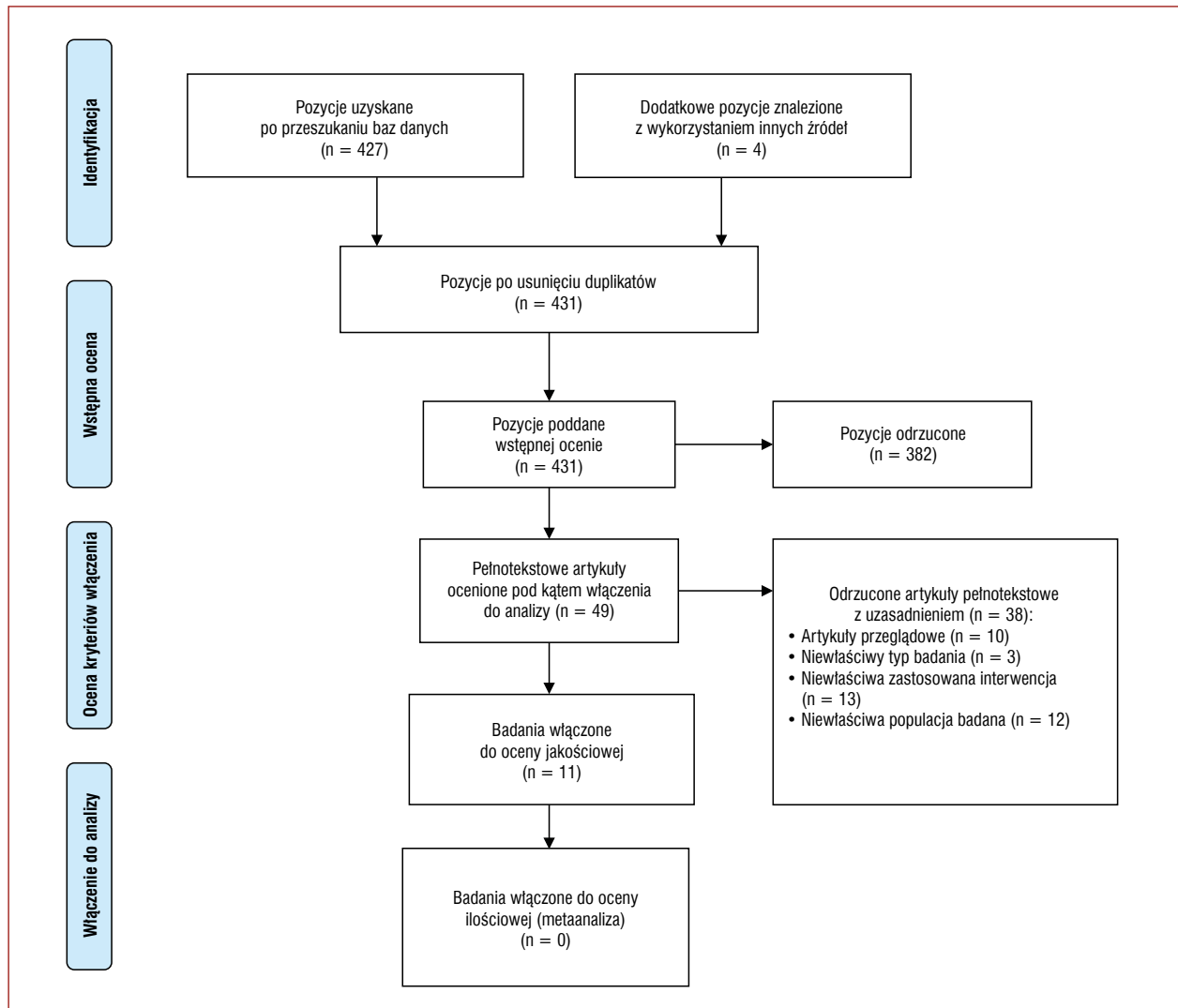
14.7. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 3



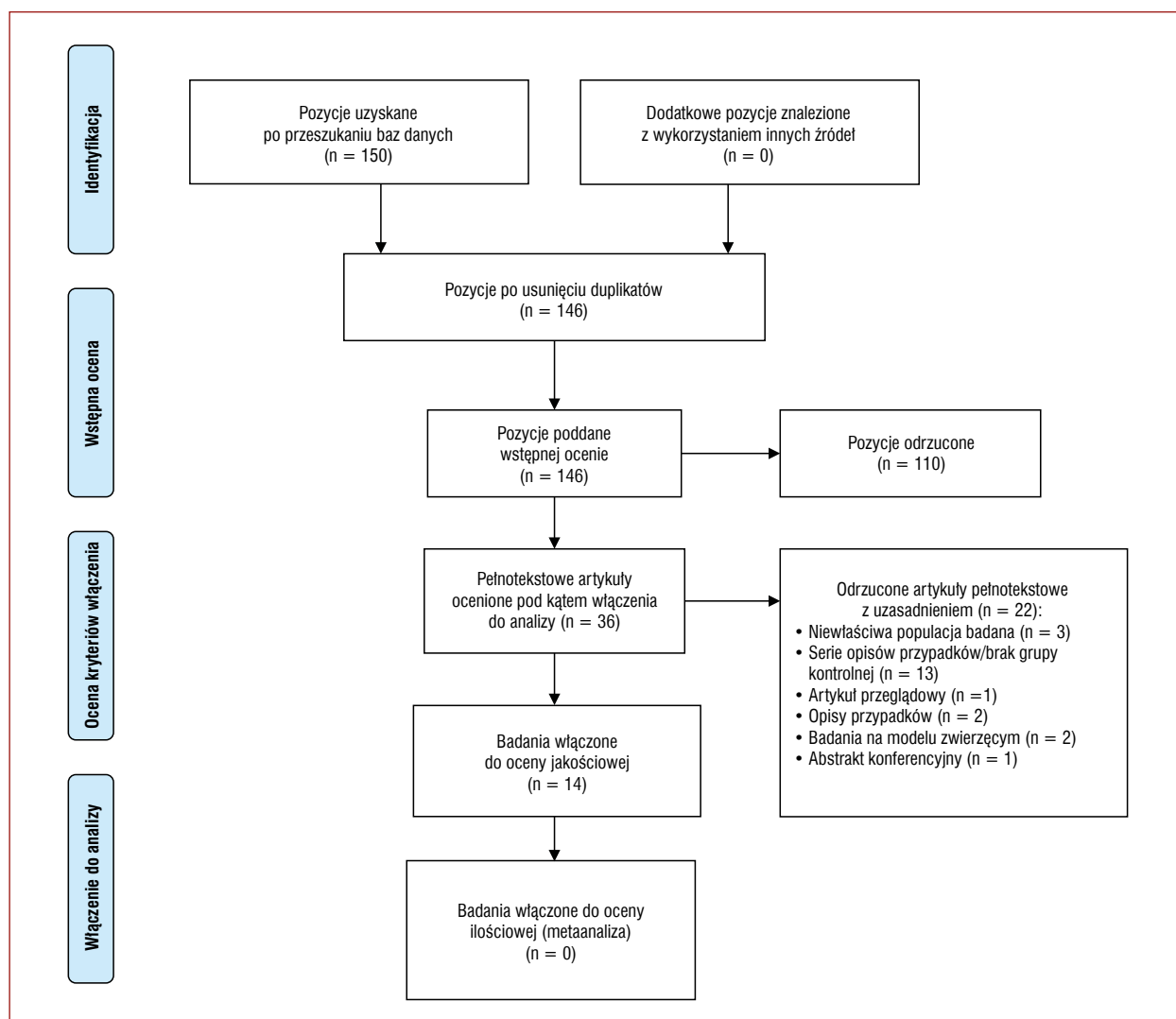
14.8. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 4



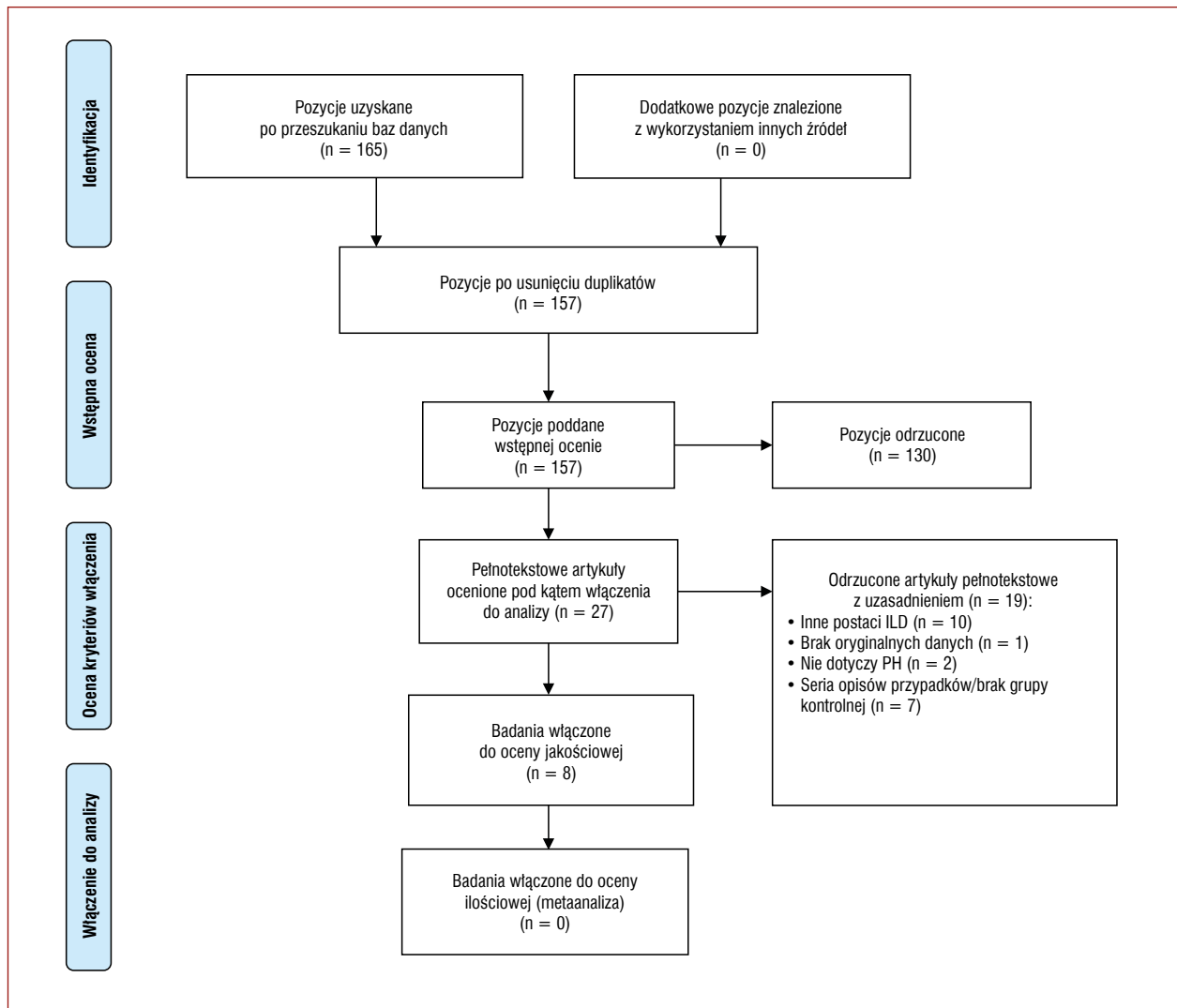
14.9. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 5



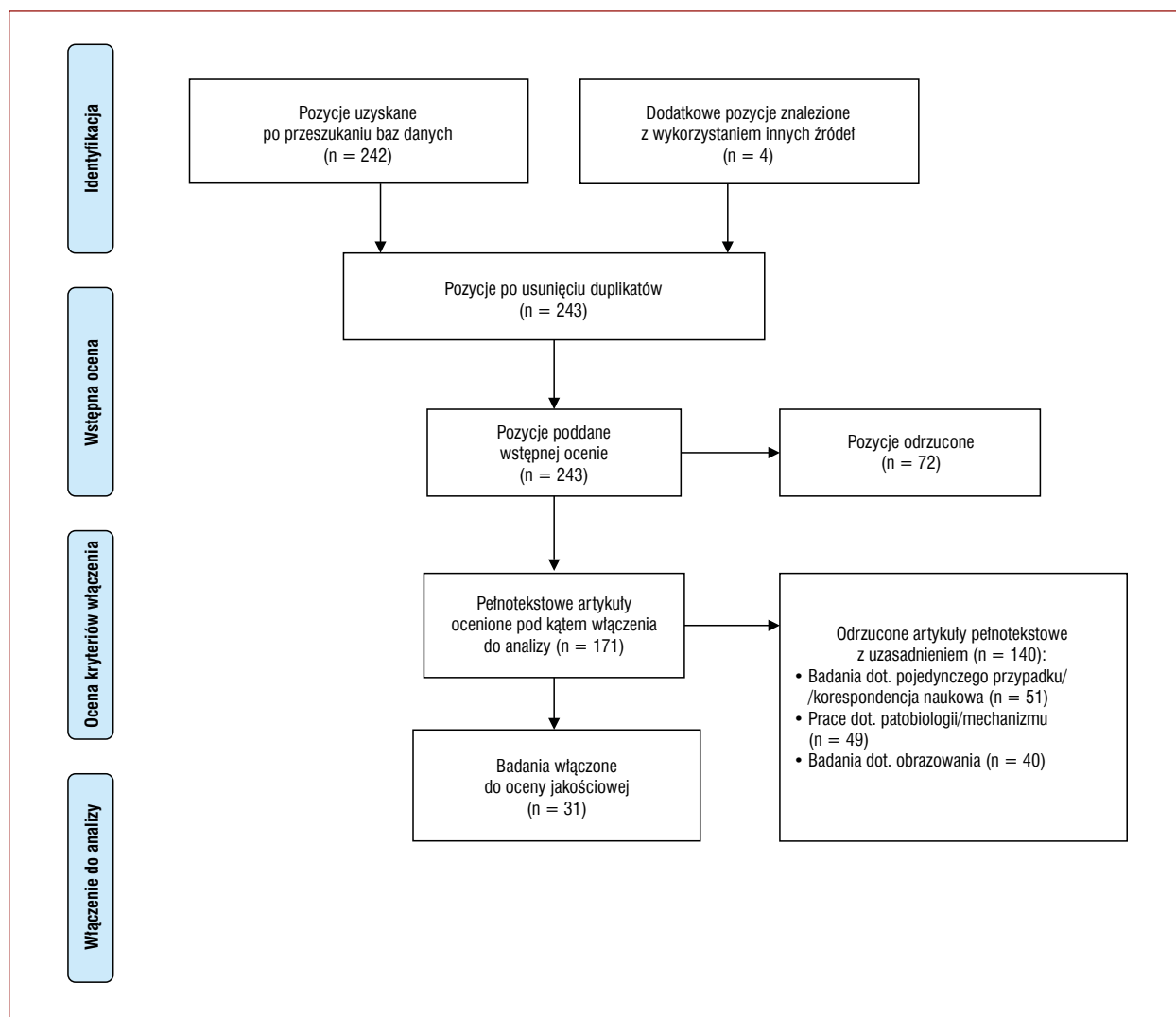
14.10. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 6



14.11. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 7



14.12. Diagram Prisma — kluczowe pytanie narracyjne nr 8



15. PROFIL DOWODÓW NARZĘDZIA DO OPRACOWYWANIA WYTYCZNYCH

15.1. Profil dowodów narzędzia do opracowywania wytycznych dla I pytania PICO

Pytanie: Czy u objawowych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym należy stosować początkową dwulekową terapię doustną w porównaniu z monoterapią?

Liczba badań	Ocena pewności				Liczba pacjentów		Efekt		Jakość	Znaczenie		
	Typ badania	Ryzyko stronniczości	Nie-spójność	Pośredniość dowodów	Nieprecyzyjność	Inne uwagi	Początkowa doustna podwójna terapia skojarzona (ERA i PDE5i)	Monoterapia (ERA, PDE5i)			Względny [95% CI]	Bezwzględny [95% CI]
Hospitalizacja												
1 [203]	Badanie z randomizacją	Nie-istotne	Nie-istotne	Poważna	Brak	Brak	10/253 (4,0%)	30/247 (12,1%)	RR 0,33 [0,16–0,65]	81 mniej na 1000 [od 102 mniej do 43 mniej]	UMIARKOWANA	KRYTYCZNE
Niezadawalająca długoterminowa odpowiedź kliniczna												
1 [203]	Badanie z randomizacją	Nie-istotne	Nieistotna	Bardzo poważna ^{a,b}	Brak	Brak	17/253 (6,7%)	23/247 (9,3%)	RR 0,72 [0,40–1,32]	26 mniej na 1000 [od 56 mniej do 30 więcej]	NISKA	KRYTYCZNE
Postęp choroby												
1 [203]	Badanie z randomizacją	Nie-istotne	Nieistotna	Bardzo poważna ^{a,b}	Brak	Brak	10/253 (4,0%)	11/247 (4,5%)	RR 0,61 [0,28–1,32]	17 mniej za 100 [od 32 mniej do 14 więcej]	NISKA	KRYTYCZNE
Wydolność wysiłkowa (oceniana na podstawie testu 6-minutowego marszu)												
Dystans												
1 [203]	Badanie z randomizacją	Nie-istotne	Nieistotna	Poważna ^c	Brak	Brak	253	247	–	MD 25,18 wyższa [22,87 wyższa do 27,49 wyższa]	UMIARKOWANA	KRYTYCZNE
Zmienne hemodynamiczne — nie zgłoszone												
–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	WAŻNE
Biomarkery sercowe (oceniane za pomocą poziomu NT-proBNP)												
1 [203]	Badanie z randomizacją	Poważna	Nie-istotna	Poważna ^c	Brak	Brak	Procentowa zmiana średniej geometrycznej od punktu początkowego do tygodnia 24: Terapija skojarzona (n = 253): –67,2 Monoterapia — zbiorczo (n = 247): –50,4				NISKA	WAŻNE

Jakość życia (oceniama na podstawie poprawy w klasie czynnościowej WHO w 24. tygodniu)											
1 [203]	Badanie z randomizacją	Nie-istotna	Nie-istotna	Bardzo Poważna ^{a,b}	Brak	94/252 (37,3%)	81/244 (33,2%)	RR 1,12 [0,88–1,43]	40 więcej na 1000 [od 40 mniej do 143 więcej]	NISKA	WAZNE
Jakość życia (oceniama na podstawie braku poprawy w klasie czynnościowej WHO w 24. tygodniu)											
1 [203]	Badanie z randomizacją	Nie-istotna	Nie-istotna	Bardzo Poważna ^{a,b}	Brak	146/252 (57,9%)	147/244 (60,2%)	RR 0,96 [0,83–1,11]	24 mniej na 1000 [od 102 mniej do 66 więcej]	NISKA	WAZNE
Jakość życia (oceniama na podstawie pogorszenia w klasie czynnościowej WHO w 24. tygodniu)											
1 [203]	Badanie z randomizacją	Nie-istotna	Nie-istotna	Bardzo Poważna ^{a,b}	Brak	12/252 (4,8%)	16/244 (6,6%)	RR 0,73 [0,35–1,50]	18 mniej na 1000 [od 43 mniej do 33 więcej]	NISKA	WAZNE
Poważne zdarzenia niepożądane (w tym nadciśnienie płucne, zapalenie płuc)											
1 [203]	Badanie z randomizacją	Nie-istotna	Nie-istotna	Bardzo Poważna ^{a,b}	Brak	92/253 (36,4%)	95/247 (38,5%)	RR 0,94 [0,75–1,19]	23 mniej na 1000 [od 96 mniej do 73 więcej]	NISKA	WAZNE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (w tym duszność, obrzęki obwodowe)											
1 [203]	Badanie z randomizacją	Nie-istotna	Nie-istotna	Bardzo Poważna ^{a,b}	Brak	31/253 (12,3%)	28/247 (11,3%)	RR 1,08 [0,67–1,75]	9 więcej na 1000 [od 37 mniej do 85 więcej]	NISKA	WAZNE
Przeżycie											
1 [204]	Badanie z randomizacją	Nie-istotna	Nie-istotna	Bardzo poważna ^{a,b}	Brak	29/302 (9,6%)	41/303 (13,5%)	HR 0,67 [0,42–1,08]	42 mniej na 1000 [od 76 mniej do 10 więcej]	NISKA	n/d

Wyjaśnienia: ^aMała liczba zdarzeń nie odpowiadała optymalnemu rozmiarowi informacji i sugerowała kruchość oszacowania; ^b95% CI obejmował potencjalne zarówno znaczące korzyści, jak i znaczące szkody; ^cMała wielkość próby sugerowała kruchość oszacowania; ^dDane oparto na obserwowanych przypadkach, bez imputacji. Wiele próbek NT-proBNP zostało utraconych lub nie można ich było przeanalizować. Analizę NT-proBNP przeprowadzono na danych pochodzących od 204 uczestników z grupy terapii skojarzonej i 199 z grupy zbiorczej monoterapii (99 z grupy z monoterapią ambrysentanem i 100 z grupy z monoterapią tadalafillem)

Skróty: CI, przedział ufności; HR, współczynnik zagrożenia; MD, średnia różnica; RR, współczynnik ryzyka; WHO, Światowa Organizacja Zdrowia

15.2. Profil dowodów narzędzia do opracowywania wytycznych dla II pytania PICO

Pytanie: Czy inhibitory fosfodiesterazy typu 5 należy stosować u pacjentów ze złożonym poza- i przedwłośniczkowym nadciśnieniem płucnym w przebiegu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową?

Liczba badań	Typ badania	Ocena pewności				Liczba pacjentów			Efekt		Jakość	Znaczenie
		Ryzyko straconości	Nie-spójność	Po-średniość dowodów	Nieprecyzyjność	Inne uwagi	Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	Brak inhibitorów fosfodiesterazy typu 5	Względny [95% CI]	Bezwzględny [95% CI]		
Śmiertelność (obserwacja: 12 tygodni)												
1 [205]	Badanie z randomizacją	Nieistotne	Nieistotna	Nieistotna	Bardzo poważna ^a	Brak	1/26 (3,8%)	1/26 (3,8%)	RR 1,00 [0,07–15,15]	0 mniej na 1000 [od 36 mniej do 544 więcej]	NISKA	KRYTYCZ-NE
Współtowarzyszące choroby sercowo-naczyniowe (niewydolność serca) (obserwacja: 12 tygodni)												
1 [205]	Badanie z randomizacją	Nieistotne	Nieistotna	Nieistotna	Bardzo poważna ^a	Brak	1/26 (3,8%)	0/26 (0,0%)	RR 3,00 [0,13–70,42]	39 więcej na 1000 [od 35 mniej do 112 więcej] ^b	NISKA	KRYTYCZ-NE
Hospitalizacja/pogorszenie stanu klinicznego — niezgłoszone M												
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	KRYTYCZ-NE
Jakość życia (obserwacja: 12 tygodni; oceniana za pomocą Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)												
1 [205]	Badanie z randomizacją	Nieistotna	Nieistotna	Nieistotna	Bardzo poważna ^c	Brak	24	26	—	MD 17 niższa [22,04 niższa do 11,96 niższa]	NISKA	KRYTYCZ-NE
Pierwotny punkt końcowy bezpieczeństwa (złożony: niewydolność serca, zawał jelita, zgon) (obserwacja: 12 tygodni)												
1 [205]	Badanie z randomizacją	Nieistotne	Nieistotna	Nieistotna	Bardzo poważna ^a	Brak	1/26 (3,8%)	1/26 (3,8%)	RR 1,00 [0,07–15,15]	0 mniej na 1000 [od 36 mniej do 544 więcej]	NISKA	KRYTYCZ-NE
Niespecyficzne dla badania ciężkie zdarzenia niepożądane (zapalenie płuc, tętniak rzekomy naczyń, powikłanie związane z wyrobem medycznym, zabiegem chirurgicznym z wyboru, zakażenie dróg oddechowych) (obserwacja: 12 tygodni)												
1 [205]	Badanie z randomizacją	Nieistotne	Nieistotna	Nieistotna	Bardzo poważna ^a	Brak	3/26 (11,5%)	2/26 (7,7%)	RR 1,50 [0,27–8,25]	38 więcej na 1000 [od 56 mniej do 558 więcej]	NISKA	KRYTYCZ-NE
Wydolność wysiłkowa (obserwacja: 12 miesięcy; oceniana za pomocą natężonej objętości wydechowej w ciągu 1 sekundy)												
1 [205]	Badanie z randomizacją	Nieistotne	Nieistotna	Nieistotna	Bardzo poważna ^c	Brak	21	22	—	MD przewidywana na 10% wyższa [7,32 wyższa do 12,68 wyższa]	NISKA	WAŻNE

15.3. Profil dowodów narzędzia do opracowywania wytycznych dla III pytania PICO

Pytanie: Czy inhibitory fosfodiesterazy 5 należy stosować u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc?

Liczba badań	Typ badania	Ocena pewności					Liczba pacjentów		Efekt		Jakość	Znaczenie
		Ryzyko stronnictwo	Niespójność	Poważność dowodów	Nieprecyzyjność	Inne uwagi	Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	Brak inhibitorów fosfodiesterazy typu 5	Względny [95% CI]	Bezwzględny [95% CI]		
Śmiertelność — przerost prawej komory (obserwacja: 12 tygodni)												
1 [207]	Badanie z randomizacją	Poważne ^e na	Nieistotna	Poważna ^b	Barczo poważna ^a na ^{a,d}	Brak	0/9 (0,0%)	1/6 (16,7%)	RR 0,23 [0,01–4,93]	128 mniej na 1000 [od 165 mniej do 655 więcej]	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE
Śmiertelność — dysfunkcja skurczowa prawej komory (okres obserwacji: 12 tyg)												
1 [207]	Badanie z randomizacją	Poważne ^e na	Nieistotna	Poważna ^b	Barczo poważna ^a na ^{a,d}	Brak	0/11 (0,0%)	1/11 (9,1%)	RR 0,33 [0,02–7,39]	61 mniej na 1000 [od 89 mniej do 581 więcej]	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE
Śmiertelność — brak przerostu prawej komory (okres obserwacji: 12 tygodni)												
1 [207]	Badanie z randomizacją	Poważne ^e na	Nieistotna	Poważna ^b	Barczo poważna ^a na ^{a,d}	Brak	2/45 (4,3%)	2/56 (3,6%)	RR 1,22 [0,18–8,31]	8 więcej na 1000 [od 29 mniej do 261 więcej]	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE
Śmiertelność — brak dysfunkcji skurczowej prawej komory (okres obserwacji: 12 tygodni)												
1 [207]	Badanie z randomizacją	Poważne ^e na	Nieistotna	Poważna ^b	Barczo poważna ^a na ^{a,d}	Brak	2/45 (4,4%)	2/51 (3,9%)	RR 1,13 [0,17–7,72]	5 więcej na 1000 [od 33 mniej do 264 więcej]	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE
Bezpieczeństwo (kontynuacja: 1 dzień)												
1 [208]	Badanie z randomizacją	Poważne ^e na	Nieistotna	Poważna ^b	Barczo poważna ^a na ^f	Brak	0/8 (0,0%)	0/8 (0,0%)	RR 1,00 [0,02–45,13]	0 mniej na 1000 [od 0 mniej do 0 mniej]	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE
Cisnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej (PaO2) (obserwacja: 1 dzień; oceniane za pomocą światłowodowego cewnika do termodylucji w tętnicy płucnej)												
1 [208]	Badanie z randomizacją	Nieistotne ^e na	Nieistotna	Poważna ^b	Barczo poważna ^a na ^{a,h}	Brak	8				BARDZO NISKA	
Wydolność wysiłkowa — przerost prawej komory (obserwacja: 12 tygodni; oceniana na podstawie dystansu w teście 6-minutowego marszu)												
1 [207]	Badanie z randomizacją	Poważne ^e na	Nieistotna	Poważna ^b	Barczo poważna ^a na ^{a,h}	Brak	56	63	–	MD 78,5 m wyższa [24,1 niższa do 181 wyższa]	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE
Wydolność wysiłkowa — dysfunkcja skurczowa prawej komory (obserwacja: 12 tygodni; oceniana na podstawie dystansu w teście 6-minutowego marszu)												
1 [207]	Badanie z randomizacją	Poważne ^e na	Nieistotna	Poważna ^b	Poważna ^h	Brak	56	63	–	MD 99,3 m wyższa [22,3 wyższa do 176,2 wyższa]	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE

Wydolność wysiłkowa — brak przerostu prawej komory (obserwacja: 12 tyg.; oceniana na podstawie dystansu w teście 6-minutowego marszu)											
1 [207]	Badanie z ran- domizacją	Poważne ^a na	Nieistot- na	Poważna ^b na	Brak na ^{d, h}	56 63	–	MD 19,1 m wyższa [18,1 niż- sza do 56,4 wyższa]	BARDZO NISKA	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE
Wydolność wysiłkowa — brak dysfunkcji skurczowej prawej komory (okres obserwacji: 12 tyg.; oceniany na podstawie dystansu w teście 6-minutowego marszu)											
1 [207]	Badanie z ran- domizacją	Poważne ^a na	Nieistot- na	Poważna ^b na	Brak na ^{d, h}	56 63	–	MD 10 m wyższa [7,9 niższa do 47,8 wyższa]	BARDZO NISKA	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE
Wskaźnik naczyniowego oporu płucnego (PVR) (kontrola: 1 dzień; oceniane za pomocą światłowodowego cewnika do termodylucji w tętnicy płucnej)											
1 [208]	Badanie z ran- domizacją	Nieistotne ^b na	Nieistot- na	Poważna ^b na ^h	Brak na ^h	8 8	–	Mediana różnicy 32,5% niższa [54,1% niższa do 10,2% niższa]	BARDZO NISKA	BARDZO NISKA	WAŻNE
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (MPAP) (obserwacja: 1 dzień; oceniano za pomocą światłowodowego cewnika do termodylucji w tętnicy płucnej)											
1 [208]	Badanie z ran- domizacją	Nieistotne ^b na	Nieistot- na	Poważna ^b na ^h	Brak na ^h	8 8	–	Mediana różnicy 26% niższa [15% mniej do 40% niższa]	BARDZO NISKA	BARDZO NISKA	WAŻNE
Jakość życia — przerost prawej komory (okres obserwacji: 12 tyg.; oceniano za pomocą kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire)											
1 [207]	Badanie z ran- domizacją	Poważne ^a na	Nieistot- na	Poważna ^b na	Brak na	56 63	–	MD 14,8 punktów niższa [2,8 niższa do 26,8 niższa]	BARDZO NISKA	BARDZO NISKA	n/d
Jakość życia — dysfunkcja skurczowa prawej komory (okres obserwacji: 12 tyg.; oceniano za pomocą kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire)											
1 [207]	Badanie z ran- domizacją	Poważne ^a na	Nieistot- na	Poważna ^b na	Brak na	56 63	–	MD 13,4 punktów niższa [4,2 niższa do 22,7 niższa]	BARDZO NISKA	BARDZO NISKA	n/d
Jakość życia — brak przerostu prawej komory (okres obserwacji: 12 tyg.; oceniano za pomocą kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire)											
1 [207]	Badanie z ran- domizacją	Poważne ^a na	Nieistot- na	Poważna ^b na	Brak na ^{d, h}	56 63	–	MD 3,4 punktów niższa [7,8 niższa do 1 wyższa]	BARDZO NISKA	BARDZO NISKA	n/d
Jakość życia — brak dysfunkcji skurczowej prawej komory (okres obserwacji: 12 tyg.; oceniano za pomocą kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire)											
1 [207]	Badanie z ran- domizacją	Poważne ^a na	Nieistot- na	Poważna ^b na	Brak na ^{d, h}	56 63	–	MD 3 punkty niższa [7,6 niż- sza do 1,7 wyższa]	BARDZO NISKA	BARDZO NISKA	n/d

Wyjaśnienia: ^aW badaniu przedstawiono analizę podgrup *post hoc*, przerywając randomizację z pierwotnego badania; ^bU pacjentów nie rozpoznano śródmiąższowego zapalenia płuc; ^cMała próba z kilkoma zdarzeniami; nie spełniała optymalnego rozmiaru informacji i sugerowała kruchość oszacowania; ^d95% CI obejmowało potencjal zarówno znaczących korzyści, jak i znaczących szkód; ^eIntervencja nie była zasłepiona dla uczestników lub badaczy; ^fNie zgłoszono żadnych zdarzeń; badanie nie spełniało optymalnego rozmiaru informacji i sugerowało kruchość oszacowania; ^gChociaż interwencja nie była zasłepiona, wyniki były pomiarami fizjologicznymi i jest mało prawdopodobne, aby wpływ na nie miała subiektywna percepcja; ^hMała próba; nie spełniała optymalnego rozmiaru informacji i sugerowała kruchość oszacowania

Skróty: CI, przedział ufności; MD, średnia różnica; RR, współczynnik ryzyka

15.4. Profil dowodów narzędzia do opracowywania wytycznych dla IV pytania PICO

Pytanie: Czy pacjenci z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym, których uznaje się za nieoperacyjnych, ale kwalifikują się do balonowej angioplastyki płucnej, powinni otrzymać leczenie farmakologiczne przed rozpoczęciem leczenia interwencyjnego?

Liczba badań	Ocena pewności				Liczba pacjentów		Efekt		Jakość	Znaczenie		
	Typ badania	Ryzyko stronniczości	Niespójność	Po-średniość dowodów	Nieprecyzyjność	Inne uwagi	Riocyguat + BPA	BPA			Względny [95% CI]	Bezwzględny [95% CI]
Naczyniowy opór płucny, jednostki Wooda (obserwacja: 52 tygodnie)												
1	Badanie z ran-domizacją	Bardzo poważne ^a	Nieistotna	Nieistotna	Poważna ^b	Brak	36	31	–	MD 0,2 wyższa [0,39 niższa do 0,79 wyższa]	BARDZO NISKA	WAŻNE
Dystans w teście 6-minutowego marszu, metry (obserwacja: 52 tygodnie)												
1	Badanie z ran-domizacją	Bardzo poważne ^a	Nieistotna	Nieistotna	Poważna ^b	Brak	36	31	–	MD 5 wyższa [41,22 niższa do 51,22 wyższa]	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE
Pacjenci z ≥1 zdarzeniem niepożądanym związanym z balonową angioplastyką płucną (obserwacja: 26 tygodni)^c												
1	Badanie z ran-domizacją	Bardzo poważne ^a	Nieistotna	Nieistotna	Poważna ^b	Brak	10/36 (27,8%)	19/52 (36,5%)	RR 0,76 [0,40–1,44]	88 mniej na 1000 [od 219 mniej do 161 więcej]	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE
Pacjenci z ≥1 zdarzeniem niepożądanym i/lub poważnym zdarzeniem niepożądanym związanym z balonową angioplastyką płucną (obserwacja: 26 tygodni)^c												
1	Badanie z ran-domizacją	Bardzo poważne ^a	Nieistotna	Nieistotna	Poważna ^b	Brak	12/36 (33,3%)	32/52 (61,5%)	RR 0,54 [0,33–0,90]	283 mniej na 1000 [od 412 mniej do 62 mniej]	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE
Pacjenci z ≥1 poważnym zdarzeniem niepożądanym związanym z balonową angioplastyką płucną (obserwacja: 26 tygodni)^c												
1	Badanie z ran-domizacją	Bardzo poważne ^a	Nieistotna	Nieistotna	Poważna ^b	Brak	5/36 (13,9%)	22/52 (42,3%)	RR 0,33 [0,14–0,79]	283 mniej na 1000 [od 364 mniej do 89 mniej]	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE
Pacjenci z ≥1 ciężkim powikłaniem związanym z zabiegiem balonowej angioplastyki płucnej (obserwacja: 26 tygodni)^c												
1	Badanie z ran-domizacją	Bardzo poważne ^a	Nieistotna	Nieistotna	Poważna ^b	Brak	3/36 (8,3%)	18/52 (34,6%)	RR 0,24 [0,08–0,76]	263 mniej na 1000 [od 318 mniej do 83 mniej]	BARDZO NISKA	KRYTYCZNE
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mm Hg (obserwacja: 52 tygodnie)												
1	Badanie z ran-domizacją	Bardzo poważne ^a	Nieistotna	Nieistotna	Poważna ^b	Brak	36	31	–	MDS 5 wyższa [2,11 wyższa do 7,89 wyższa]	BARDZO NISKA	NIEISTOTNE
Rzut serca, L/min (obserwacja: 52 tygodnie)												
1	Badanie z ran-domizacją	Bardzo poważne ^a	Nieistotna	Nieistotna	Poważna ^b	Brak	36	31	–	MDS 0,6 wyższa [0,02 wyższa do 1,18 wyższa]	BARDZO NISKA	NIEISTOTNE
Przeżycie, hospitalizacja, pogorszenie stanu klinicznego, jakość życia i uszkodzenie płuc — nie zgłoszono												
–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Ostateczne wyniki badania RACE [209] i dodatkowej przedłużonej 6-miesięcznej obserwacji nie zostały jeszcze opublikowane, ale badacze z badania RACE uprzejmie udostępniły poufne wyniki badania Panelowi tworzącemu wytyczne

Wyjaśnienia: ^aBadanie RACE było otwarte, a przydział do grup interwencji w rozszerzonym okresie obserwacji nie był losowy; ^bPojedyncze badanie obejmujące 105 pacjentów; ^cZdarzenia niepożądane związane z BPA i ciężkie powikłania związane z procedurą BPA monitorowano od 1. do 26. tygodnia badania w grupie pacjentów poddanych BPA w pierwszej linii leczenia oraz od 27. do 52. tygodnia w grupie pacjentów poddanych BPA w drugiej linii leczenia, po riocyguacie (grupa riocyguat + BPA)

Skróty: BPA, balonowa angioplastyka płucna; CI, przedział ufności; MD, średnia różnica; RR, współczynnik ryzyka

16. TABELE DOWODÓW UZASADNIAJĄCYCH WYDANIE DECYZJI

16.1. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w sprawie I pytania PICO

Tabela S9. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do I pytania PICO

PYTANIE

Czy u objawowych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym należy stosować początkową dwulekową terapię doustną w porównaniu z monoterapią?	
Populacja	Pacjenci z objawami tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)
Interwencja	Początkowa doustna podwójna terapia skojarzona (ERA i PDE5i)
Porównanie	Monoterapia (ERA, PDE5i)
Główne wyniki	Hospitalizacja; niezadowolająca długoterminowa odpowiedź kliniczna; postęp choroby; wydolność wysiłkowa; zmienne hemodynamiczne; biomarkery sercowe; jakość życia; poważne zdarzenia niepożądane (w tym nadciśnienie płucne, zapalenie płuc); zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (w tym duszność, obrzęki obwodowe); i przeżycie
Charakterystyka	Pojedyncze, sterowane zdarzeniami, wieloośrodkowe, z randomizacją, podwójnie zaślepienie badanie faz 3–4 z pierwszorzędnym punktem końcowym określonym jako czas do pierwszego zdarzenia o typie niepowodzenia klinicznego
Perspektywa	n/d
Tło	RCT i jego długoterminowe przedłużenie zachowano do analizy
Konflikt interesów	Zobacz deklarację COI całej grupy zadaniowej

OPRACOWANIE

Problem: czy problem jest kwestią priorytetową?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Wczesna interwencja ma duże znaczenie w PAH, jako że późna interwencja wiąże się z nieodwracalnymi uszkodzeniami elementów krążenia płucnego. Wyniki głównych RCT z monoterapiami wykazały niewielką poprawę wydolności wysiłkowej i parametrów hemodynamicznych, a ich wpływ na wyniki w długoterminowej ocenie był mniej dokładnie ustalony</p> <p>Terapia skojarzona z lekami celowanymi na różne dysfunkcyjne szlaki jest atrakcyjną strategią leczenia pacjentów z PAH. Może to potencjalnie nasilać działanie terapeutyczne leków na mechanizmy choroby i przynosić dodatkowe korzyści kliniczne. We wcześniejszych badaniach klinicznych oceniano jedynie sekwencyjne terapie skojarzone, co prowadziło do niejednorodnych wyników pod względem korzyści klinicznych</p> <p>Istnieje pojedyncze badanie strategii leczenia (AMBITION) porównujące podwójną doustną terapię skojarzoną (z antagonistą receptora endotelinowego, ambrysentanem i PDE5i, tadalafil) i monoterapię (z ambrysentanem lub tadalafil) i monoterapię (z ambrysentanem lub tadalafil)</p>	Brak

Pożądane efekty: jak duże są oczekiwane pożądane efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Trywialne <input type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input checked="" type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Pojedyncze RCT (AMBITION) wykazało pożądany wpływ podwójnej doustnej terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią doustną na zmniejszenie hospitalizacji z powodu PAH i poprawę wydolności wysiłkowej ocenianej po 6 miesiącach (ważność: krytyczna; pewność: umiarkowana). Ryzyko niedokładności jest jednak poważne ze względu na niewielką liczbę zdarzeń, co nie spełniało optymalnej wielkości informacji i sugerowało kruchość oszacowania</p> <p>Inne pożądane efekty — w tym zmniejszenie niezadowolającej odpowiedzi klinicznej i progresji choroby, obniżenie poziomu biomarkerów sercowych i poprawa klasy czynnościowej, oceniane po 6 miesiącach — miały mniejszą pewność</p> <p>Ponadto wpływ początkowej podwójnej doustnej terapii skojarzonej na przeżycie był niepewny w porównaniu z monoterapią</p> <p>Ponadto, w badaniu AMBITION, nie został oceniony efekt dwóch strategii (początkowej podwójnej skojarzonej terapii doustnej lub monoterapii doustnej) na hemodynamikę krążenia płucnego</p>	<p>Dodatkowe dane rejestrowe nie potwierdzają korzystnego wpływu początkowej podwójnej kombinacji na przeżycie w porównaniu z monoterapią. Analiza związku między początkową strategią leczenia a przeżyciem w dużej kohorcie PAH idiopatycznego, dziedzicznego i związanego z przyjmowaniem supresantów apetytu, rozpoznanego w latach 2006–2018 i zarejestrowanego we francuskim rejestrze PH (n = 1611), nie wykazała różnic w długoterminowym przeżyciu między pacjentami, u których rozpoczęto leczenie terapią podwójną lub monoterapią. W podgrupie pacjentów z grupy średniego ryzyka zaobserwowano łagodną poprawę przeżycia po zastosowaniu początkowej terapii skojarzonej [210]. Ponadto, pomimo coraz częstszego stosowania początkowej terapii skojarzonej w latach 2010–2019 u pacjentów włączonych do rejestru COMPERA (n = 2531), wskaźniki przeżycia 1-letniego i 3-letniego nie zmieniły się z upływem czasu [211]. Podobne wyniki zaobserwowano w dużej kohorcie pacjentów (n = 435) diagnozowanych w trzech głównych ośrodkach w Kanadzie [212]</p> <p>W danych z badania AMBITION nie ma oceny hemodynamicznej</p> <p>Jednak korzystny wpływ na hemodynamikę sercowo-płucną wykazano w innych połączeniach ERA i PDE5i: rejestr francuski [213], badanie OPTIMA [214], badanie TRITON [215]. W badaniach tych nie przeprowadzono porównania z monoterapią. Dostępne są tylko historyczne dane hemodynamiczne dotyczące monoterapii doustnej</p>
Niepożądane efekty: jak znaczne są przewidywane niepożądane skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	
<input type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input checked="" type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Trywialne <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Obrzęk obwodowe, bóle głowy i przekrwienie błony śluzowej nosa występują częściej w przypadku terapii skojarzonej niż w przypadku monoterapii. Jednak te niepożądane skutki są zwykle łatwe do opanowania. Częstość występowania niedociśnienia, częstość przerwania leczenia i poważne zdarzenia niepożądane występowały w podobnym wymiarze w przypadku terapii skojarzonej lub monoterapii</p>	<p>Początkowa podwójna doustna terapia skojarzona jest uważana za równie bezpieczną, co monoterapia</p>

Jakość dowodów: jaka jest ogólna jakość dowodów na skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska <input checked="" type="checkbox"/> Niska <input type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	<p>Niska, opierając na najniższej ocenie spośród krytycznych wyników. Ze względu na obecność pojedynczego RCT i niewielką liczbę zdarzeń wystąpiła poważna nieścisłość w wynikach (niespełnienie optymalnej wielkości informacji i sugerowana kruchość oszacowania). Jakość danych naukowych była niska lub umiarkowana, w zależności od wyniku (ze względu na brak precyzji)</p> <p>Umiarkowaną pewność zaobserwowano dla hospitalizacji i 6MWT, które są dwoma głównymi predyktorami wyników w PAH. Zaobserwowano nieistotną tendencję do poprawy przeżycia przy początkowej podwójnej terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią</p>	<p>Dodatkowe dane rejestrowe nie potwierdzają korzystnego wpływu początkowej podwójnej kombinacji na przeżycie w porównaniu z monoterapią. Analiza związku między początkową strategią leczenia a przeżyciem w dużej kohorcie PAH idiopatycznego, dziedzicznego i związanego z przyjmowaniem supresantów apetytu, rozpoznanego w latach 2006–2018 i zarejestrowanego we francuskim rejestrze PH (n = 1611), nie wykazała różnic w długoterminowym przeżyciu między pacjentami, u których rozpoczęto leczenie terapią podwójną lub monoterapią. W podgrupie pacjentów z grupy średniego ryzyka zaobserwowano łagodną poprawę przeżycia po zastosowaniu początkowej terapii skojarzonej [210]. Ponadto, pomimo coraz częstszego stosowania początkowej terapii skojarzonej w latach 2010–2019 u pacjentów włączonych do rejestru COMPERA (n = 2531), wskaźniki przeżycia 1-rocznego i 3-letniego nie zmieniły się z upływem czasu [211]. Podobne wyniki zaobserwowano w dużej kohorcie pacjentów (n = 435) diagnozowanych w trzech głównych ośrodkach w Kanadzie [212]</p>

Potrzeby pacjentów: czy istnieje istotna niepewność lub różnorodność co do tego, jak bardzo ludzie cenią główne efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Istotna niepewność lub różnorodność <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie istotna niepewność lub różnorodność <input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności <input type="checkbox"/> Brak istotnej niepewności lub różnorodności	<p>Nie ma dostępnych badań</p>	<p>Preferencje pacjentów obejmują zwykle mniejszą ilość objawów, lepszą wydolność wysiłkową, lepszą ogólną jakość życia, stosowanie leku najskuteczniejszego, a nie najbardziej agresywnego</p> <p>Hemodynamika wydaje się mieć mniejsze znaczenie dla pacjentów</p>

Bilans efektów: czy bilans między efektami pożądanymi i niepożądanymi przemawia za interwencją czy grupą kontrolną?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną <input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Pojedyncze RCT (AMBITION) wykazało pożądaną wpływ podwójnej doustnej terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią doustną na zmniejszenie hospitalizacji z powodu PAH i poprawę wydolności wysiłkowej ocenianej po 6 miesiącach (ważność: krytyczna; pewność: umiarkowana). Ryzyko niedokładności jest jednak poważne ze względu na niewielką liczbę zdarzeń, co nie spełniało optymalnej wielkości informacji i sugerowało kruchość oszacowania</p> <p>Inne pożądane efekty — w tym zmniejszenie niezadowolającej odpowiedzi klinicznej i progresji choroby, obniżenie poziomu biomarkerów sercowych i poprawa klasy czynnościowej, oceniane po 6 miesiącach — miały mniejszą pewność</p> <p>Niepewny był również wpływ na przeżycie</p> <p>Nie oceniano wpływu na hemodynamikę sercowo-płucną</p>	<p>n/d</p>

Wymagane zasoby: jak duże jest zapotrzebowanie na zasoby (koszty)?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże koszty <input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowane koszty <input type="checkbox"/> Znikome koszty/oszczędność <input type="checkbox"/> Umiarkowana oszczędność <input type="checkbox"/> Duża oszczędność <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Nie zostało to formalnie ocenione w żadnym badaniu	Początkowa terapia skojarzona jest oczywiście bardziej kosztowna niż monoterapia. Koszt interwencji jest różny w poszczególnych krajach. Jednak ambrysentan i tadalafil są dziś na całym świecie lekami generycznymi, a koszty leków są znacznie niższe niż w przeszłości. Ograniczenie liczby hospitalizacji może wiązać się z oszczędnością. Równowaga między kosztem leków a oszczędnością w kosztach hospitalizacji może się różnić w zależności od systemu opieki zdrowotnej
Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby: jaka jest jakość dowodu dotyczącego zapotrzebowania na zasoby (kosztów)?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska <input checked="" type="checkbox"/> Niska <input type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	Nie ma analizy farmakoekonomicznej	n/d
Opłacalność: czy opłacalność interwencji przemawia na korzyść interwencji czy grupy kontrolnej?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną <input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	Nie zostało to formalnie ocenione w żadnym badaniu	Korzystny wpływ początkowej podwójnej doustnej terapii skojarzonej na zmniejszenie liczby hospitalizacji związanych z PAH (co stanowi najwyższy koszt w opiece nad pacjentami z PAH) może wiązać się z oszczędnością. Redukcja hospitalizacji w połączeniu z redukcją kosztów leków może być opłacalna. Jednak bilans między kosztami leków a oszczędnościami w kosztach hospitalizacji może się różnić w zależności od systemu opieki zdrowotnej
Równość: jaki byłby wpływ na równość w zdrowiu?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Zmalałaby <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie zmalałaby <input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie nie ma wpływu <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie wzrosłaby <input type="checkbox"/> Wzrosłaby <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Nie ma dostępnych badań. Nie uważa się jednak, aby ta interwencja miała wpływ na równość w zdrowiu	n/d
Dopuszczalność: czy interwencja jest akceptowalna dla kluczowych interesariuszy?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Nie ma dostępnych badań	Interesariusze prawdopodobnie uznaliby tę interwencję za dopuszczalną ze względu na szerokie wykorzystanie tego podejścia w praktyce klinicznej

Wykonalność: czy interwencja jest możliwa do wdrożenia?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Nie ma dostępnych badań	Nie ma realnej przeszkody w wykonalności tej interwencji w ogólnym leczeniu PAH (leki doustne)

PODSUMOWANIE OPINII

Problem	Opinia						
	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Pożądane efekty	Trywialne	Małe	Umiarkowane	Duże	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Niepożądane efekty	Duże	Umiarkowane	Małe	Trywialne	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Potrzeby pacjentów	Istotna niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności	Brak istotnej niepewności lub różnorodności	n/d	n/d	n/d
Bilans efektów	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Nie wiadomo
Wymagane zasoby	Duże koszty	Umiarkowane koszty	Znikome koszty/oszczędność	Umiarkowana oszczędność	Duża oszczędność	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Opłacalność	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Brak uwzględnionych badań
Równość	Zmalałyby	Prawdopodobnie zmalałyby	Prawdopodobnie nie ma wpływu	Prawdopodobnie wzrosłyby	Wzrosłyby	To zależy	Nie wiadomo
Dopuszczalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Wykonalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo

RODZAJ ZALECENIA

Stanowcze zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie przeciwko interwencji	Warunkowe zalecenie dla interwencji lub porównania	Warunkowe zalecenie interwencji	Silne zalecenie interwencji
*	*	*	TAK	*

WNIOSKI

Zalecenia

Dostępne dane potwierdzają pozytywne zalecenie, pomimo niskiej pewności dowodów (pojedyncze RCT, mała liczba zdarzeń). Pierwszorzędowy punkt końcowy, określony jako czas do zgonu lub zdarzenia chorobowego jest spełniony (przede wszystkim poprzez zmniejszenie liczby hospitalizacji). Drugorzędowe punkty końcowe, oceniające skuteczność leczenia, takie jak zmiana wydolności wysiłkowej (dystans w teście 6-minutowego marszu [6MWT]) i stężenia biomarkerów sercowych (N-końcowy fragment propeptydu natriuretyczny typu B [NT-proBNP]), również przemawiają za rozpoczęciem leczenia od terapii skojarzonej. Wadą badania jest brak oceny hemodynamicznej. Nie ma obaw o bezpieczeństwo. Ponadto, długoterminowy wpływ na przeżycie jest niepewny

Zalecenie: W przypadku objawowych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia preparatami doustnymi od terapii dwulekowej (ERA i PDE5i) (zalecenie warunkowe, niska jakość danych)

Uzasadnienie

Chociaż jakość dowodów jest niska, początkowa doustna terapia skojarzona ERA i PDE5i pozwala osiągnąć ważne cele, takie jak złagodzenie objawów (klasa czynnościowa), poprawa wydolności wysiłkowa i poprawę stężenia biomarkerów sercowych. Zmniejszenie liczby hospitalizacji jest ważnym efektem, ponieważ zwykle wiąże się z poprawą przeżycia (nie wykazano tego w pojedynczym RCT)

Rozważania dotyczące podgrup

n/d

Uwagi dotyczące implementacji

n/d

Monitorowanie i ocena

n/d

Priorytety badawcze

Korzystnym byłoby uzyskanie dalszych danych dotyczących porównania początkowej terapii skojarzonej i monoterapii, a następnie, w razie potrzeby, sekwencyjnej terapii skojarzonej. Jeśli RCT jest trudne do rozważenia, dogłębna analiza rejestrów mogłaby odpowiedzieć na to pytanie

16.2. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w sprawie II pytania PICO

Tabela S10. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do II pytania PICO

PYTANIE

Czy inhibitory fosfodiesterazy typu 5 należy stosować u pacjentów ze złożonym poza- i przedwłośniczkowym nadciśnieniem płucnym w przebiegu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową?	
Populacja	Pacjenci ze złożonym poza- i przedwłośniczkowym nadciśnieniem płucnym spowodowanym HFpEF
Interwencja	Inhibitory fosfodiesterazy typu 5
Porównanie	Brak inhibitorów fosfodiesterazy typu 5
Główne wyniki	Śmiertelność; zachorowalność na choroby sercowo-naczyniowe (niewydolność serca); hospitalizacja/pogorszenie stanu klinicznego; jakość życia; pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa (złożony: niewydolność serca, zawał jelita, zgon); SAE niespecyficzne dla badania (zapalenie płuc, tętniak rzekomy naczyń, powikłania związane ze sprzętem medycznym, planowa operacja, infekcja dróg oddechowych); wydolność wysiłkowa; echokardiografia — PAP; echokardiografia — RVSP; echokardiografia — TAPSE; echokardiografia — RVEF; echokardiografia — CO; naczyniowy opór płucny; biomarkery (NT-proBNP)
Charakterystyka	W analizie wzięto pod uwagę tylko badania kliniczne kontrolowane placebo, w których opisano inwazyjne badania hemodynamiczne
Perspektywa	n/d

Tło	Dane z rejestrów wykazały, że PDE5i są sporadycznie stosowane w leczeniu pacjentów z HFpEF i PH, pomimo zalecenia klasy III we wcześniejszych wytycznych Nie ma RCT dotyczących stosowania PDE5i, które obejmowałyby pacjentów z HFpEF i CpcPH W ramach informacji dodatkowej, zachowano dwa RCT dotyczące pacjentów z HFpEF i PH celem analizy. Oba badania przeprowadzono z syldenafilem jako badanym lekiem
Konflikt interesów	Zobacz deklarację COI całej grupy zadaniowej

OPRACOWANIE

Problem: czy problem jest kwestią priorytetową?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Istnieją wyraźne dowody na to, że HFpEF i PH spowodowane HFpEF są obszarami niezaspokojonych potrzeb medycznych. Jeśli wystąpiło, PH w spoczynku wiązało się z gorszym rokowaniem (patrz odnośniki w tekście). Ponadto obecność komponenty przedwłośniczkowej była silnym predyktorem gorszych wyników. Do tej pory nie ma zatwierdzonej metody leczenia podstawowej przyczyny PH. Chociaż dane z rejestrów, serii opisów przypadków lub analizy retrospektywnej sugerowały korzyści z interwencji, istnieje potrzeba ustalenia konkretnych terapii poprzez przeprowadzanie RCT	n/d

Pożądane efekty: jak duże są oczekiwane pożądane efekty?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Trywialne <input checked="" type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Nie ma RCT dotyczących PDE5i, które obejmowałyby pacjentów z HFpEF i CpcPH. Zidentyfikowano dwa małe RCT, które przeprowadzono na grupie pacjentów z HFpEF i PH, ze różnymi profilami hemodynamicznymi: 1. U pacjentów z przeważającym profilem lpcPH syldenafil w porównaniu z placebo nie miał wpływu na PAPm (pierwotny punkt końcowy) lub inne parametry hemodynamiczne i kliniczne. 2. U pacjentów z przeważającym profilem CpcPH syldenafil w porównaniu z placebo poprawił hemodynamikę, funkcję RV i jakość życia (QoL) po 6 i 12 miesiącach. Nie ma dostępnych danych dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych (śmiertelność, hospitalizacje) [205, 206]	W dodatku, dane retrospektywne z analiz jednośrodkowych sugerują, że PDE5i mogą poprawiać hemodynamikę i wydolność wysiłkową oraz łagodzić objawy u wybranych pacjentów z HFpEF i ciężkim PH (tj. składową przedwłośniczkową charakteryzującą się wzrostem PVR >5 WU [216]. Ponadto, analiza prospektywnego rejestru COMPERA sugerowała poprawę wydolności wysiłkowej po terapii PDE5i u pacjentów z HFpEF-PH, u których również stwierdzono podwyższoną PVR ($7,0 \pm 3,4$ WU), choć w mniejszym stopniu niż u pacjentów z PAH [217]. W badaniach tych nie przedstawiono wpływu PDE5i w porównaniu z próbą kontrolną na częstość występowania pogorszenia stanu klinicznego i przeżycie

Niepożądane efekty: jak znaczne są przewidywane niepożądane skutki?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input type="checkbox"/> Małe <input checked="" type="checkbox"/> Trywialne <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Zgodnie z powyższymi pożądanymi efektami, nie ma również RCT badających PDE5i, do których włączanoby pacjentów z HFpEF i CpcPH, w odniesieniu do działań niepożądanych Nie ma dowodów na bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność PDE5i, które pochodziłyby z RCT specjalnie przeprowadzonych u pacjentów z HFpEF-CpcPH Analiza dostępnych badań oceniających zastosowanie PDE5i u pacjentów z HFpEF i PH nie sugerowała działań niepożądanych poza znanymi skutkami ubocznymi terapii PDE5i Chociaż jakość dowodów była niska, w dwóch RCT nie zidentyfikowano działań niepożądanych u pacjentów z HFpEF i PH. Interwencja wydaje się bezpieczna	W RCT badającym stosowanie PDE5i w porównaniu z placebo nie obserwowano sygnałów ostrzegawczych u pacjentów z HFpEF, którzy nie zostali wybrani ze względu na obecność PH [218]. W analizie rejestru COMPERA [217], ogólny wskaźnik odstawienia PDE5i był wyższy u pacjentów z PH związanym z HFpEF niż u pacjentów z „atypowym” i „typowym” idioopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (odpowiednio 18,4%, 13,2% i 8,8%), co było częściowo spowodowane niespecyficznymi działaniami niepożądanymi (odpowiednio 5,3%, 3,8% i 2,6%)

Jakość dowodów: jaka jest ogólna jakość dowodów na skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska <input checked="" type="checkbox"/> Niska <input type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	Na podstawie oceny GRADE — patrz profil dowodów GRADE	Obecność sprzecznych wyników uzyskanych w heterogennych populacjach i mała liczebność próby sprawiły, że ogólna jakość dowodów była niska
Potrzeby pacjentów: czy istnieje istotna niepewność lub różnorodność co do tego, jak bardzo ludzie cenią główne efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Istotna niepewność lub różnorodność <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie istotna niepewność lub różnorodność <input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności <input type="checkbox"/> Brak istotnej niepewności lub różnorodności	Nie zidentyfikowano żadnych dowodów	Chociaż nie ma danych na temat tego, jak pacjenci z PH-HFpEF oceniają najważniejsze efekty leczenia, istnieją dowody z badań dotyczących HFpEF i innych postaci PH, że ważne dla pacjentów wyniki obejmują wydolność wysiłkową, duszność, QoL i przeżycie. Nie ma powodu, aby zakładać, że pacjenci z PH-HFpEF mają inne spojrzenie na te wyniki niż pacjenci z samą HFpEF lub innymi postaciami PH
Bilans efektów: czy bilans między efektami pożądanymi i niepożądanymi przemawia za interwencją czy grupą kontrolną		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną <input checked="" type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Chociaż nie ma negatywnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, obecne dowody są niewystarczające do określenia bilansu pożądaných i niepożądaných efektów stosowania PDE5i u pacjentów z HFpEF i PH	n/d
Wymagane zasoby: jak duże jest zapotrzebowanie na zasoby (koszty)?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże koszty <input type="checkbox"/> Umiarkowane koszty <input type="checkbox"/> Znikome koszty/oszczędność <input type="checkbox"/> Umiarkowana oszczędność <input type="checkbox"/> Duża oszczędność <input type="checkbox"/> To zależy <input checked="" type="checkbox"/> Nie wiadomo	Nie zidentyfikowano żadnych dowodów. Nie ma dostępnej analizy farmakoekonomicznej	Koszty interwencji różnią się w zależności od kraju, ale ogólnie uważa się je za umiarkowane. Potencjalne oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby hospitalizacji nie zostały ocenione i dlatego nie mogą być brane pod uwagę
Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby: jaka jest jakość dowodu dotyczącego zapotrzebowania na zasoby (kosztów)?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska <input type="checkbox"/> Niska <input type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input checked="" type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	Nie zidentyfikowano żadnych dowodów. Nie ma dostępnej analizy farmakoekonomicznej	Koszty PDE5is można uzyskać z aktualnych lokalnych cenników

Oplacalność: czy oplacalność interwencji przemawia na korzyść interwencji czy grupy kontrolnej?

- Przemawia za grupą kontrolną
- Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną
- Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną
- Prawdopodobnie przemawia za interwencją
- Przemawia za interwencją
- To zależy
- Brak uwzględnionych badań**

Nie zidentyfikowano żadnych dowodów. Nie zostało to formalnie ocenione

W dwóch wspomnianych wyżej badaniach nie przeprowadzono analizy oplacalności

Równość: jaki byłby wpływ na równość w zdrowiu?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Zmalałaby	Brak dostępnych danych	Trudno jest ocenić ryzyko nierówności, biorąc pod uwagę niewielką liczbę pacjentów włączonych do RCT, co sprawia, że podgrupy/grupy zagrożone nierównością są niemożliwe do oceny
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie zmalałaby		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie nie ma wpływu		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie wzrosłaby		
<input type="checkbox"/> Wzrosłaby		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input checked="" type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Dopuszczalność: czy interwencja jest akceptowalna dla kluczowych interesariuszy?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	Nie zidentyfikowano żadnych dowodów	Na podstawie dostępnych dowodów i biorąc pod uwagę sprzeczne dane z heterogennych kohort pacjentów, jest mało prawdopodobne, aby zainteresowane strony uznały interwencję za dopuszczalną
<input checked="" type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Wykonalność: czy interwencja jest możliwa do wdrożenia?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	Nie zidentyfikowano żadnych dowodów	Wdrożenie terapii PDE5i u pacjentów z HFpEF-CpcPH byłoby wykonalne, gdyby istniały wystarczające dowody sugerujące korzystny wpływ na wyniki istotne dla pacjentów, aby przekonać kluczowych interesariuszy do wprowadzenia i refundacji tego leczenia. Nie ma przeszkód dla wykonalności w ogólnym kontekście, ale RHC byłoby wymagane do postawienia diagnozy. Dlatego wykonalność byłaby ograniczona do jednostek, doświadczonych zarówno w leczeniu PH, jak i HF
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input checked="" type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

PODSUMOWANIE OPINII

Problem	Opinia						
	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Pożądane efekty	Trywialne	Małe	Umiarkowane	Duże	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Niepożądane efekty	Duże	Umiarkowane	Małe	Trywialne	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Potrzeby pacjentów	Istotna niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności	Brak istotnej niepewności lub różnorodności	n/d	n/d	n/d
Bilans efektów	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Nie wiadomo
Wymagane zasoby	Duże koszty	Umiarkowane koszty	Znikome koszty/oszczędność	Umiarkowana oszczędność	Duża oszczędność	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Opłacalność	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Brak uwzględnionych badań
Równość	Zmalałyby	Prawdopodobnie zmalałyby	Prawdopodobnie nie ma wpływu	Prawdopodobnie wzrosłyby	Wzrosłyby	To zależy	Nie wiadomo
Dopuszczalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Wykonalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo

RODZAJ ZALECENIA: BRAK ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH STOSOWANIA PDE5i U PACJENTÓW Z HFpEF I ZŁOŻONYM POZA- I PRZEDWŁOŚNICZKOWYM PH

Stanowcze zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie przeciwko interwencji	Warunkowe zalecenie dla interwencji lub porównania	Warunkowe zalecenie interwencji	Silne zalecenie interwencji
*	*	*	*	*

RODZAJ ZALECENIA: WARUNKOWE ZALECENIE PRZECIWKO STOSOWANIU PDE5i U PACJENTÓW Z HFpEF I IZOLOWANYM POZAWŁOŚNICZKOWYM PH

Stanowcze zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie przeciwko interwencji	Warunkowe zalecenie dla interwencji lub porównania	Warunkowe zalecenie interwencji	Silne zalecenie interwencji
*	TAK	*	*	*

WNIOSKI**Zalecenia**

Nie można wydać zaleceń za lub przeciw stosowaniu PDE5i u pacjentów z HFpEF i złożonym poza- i przedwłośniczkowym PH (brak zaleceń, brak zidentyfikowanych dowodów)

Nie zaleca się stosowania PDE5i u pacjentów z HFpEF i izolowanym pozawłośniczkowym PH (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów)

W przypadku pacjentów z ciężką składową przedwłośniczkową (np. PVR >5 WU) zaleca się skierowanie do specjalistycznego ośrodka w celu indywidualnego podjęcia decyzji

Uzasadnienie

Podjęto następujące rozważania:

Nie ma RCT dotyczących PDE5i, które dotyczyłyby konkretnie pacjentów z HFpEF i CpcPH. W związku z tym nie ma danych z RCT dotyczących bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności PDE5i w tej populacji pacjentów. Nie można wykluczyć szkodliwego działania, nawet jeśli dostępne dane z badań klinicznych, serii opisów przypadków i rejestrów sugerują, że PDE5i można bezpiecznie podawać pacjentom z HFpEF-CpcPH. Dodatkowe dane zidentyfikowane i zawarte w profilach dowodów GRADE nie pozwoliły na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dla tych konkretnych populacji pacjentów. W rezultacie nie można sformułować ogólnych zaleceń dotyczących stosowania PDE5i u pacjentów z HFpEF i CpcPH

Serie opisów przypadków i dane rejestrowe wskazują, że lekarze czasami stosują PDE5i u pacjentów z HFpEF-CpcPH, zwłaszcza u tych ze stwierdzoną ciężką składową przedwłośniczkową (np. PVR >5 WU). Serie opisów przypadków i dane rejestrowe sugerują również, że wydolność wysiłkowa i funkcja RV mogą ulec poprawie u niektórych pacjentów z takim profilem hemodynamicznym po leczeniu PDE5i. Na tej podstawie zaleca się kierowanie takich pacjentów (zwłaszcza tych z echokardiograficznymi objawami ciężkiej składowej przedwłośniczkowej [np. PVR >5 WU] i/lub dominującą prawokomorową niewydolnością serca) do ośrodka PH w celu indywidualnego podjęcia decyzji

Dwa zidentyfikowane jednoośrodkowe RCT z małymi próbami przeprowadzone u pacjentów z HFpEF i PH doprowadziły do sprzecznych wyników przy niskim poziomie dowodów. W jednym badaniu z udziałem 52 pacjentów z HFpEF i głównie IpcPH²⁰⁵ nie wykazano korzyści w zakresie poprawy parametrów hemodynamicznych i wydolności wysiłkowej po 12 tygodniach leczenia syldenafilem. Potwierdziła to wieloletnia analiza tej kohorty. W innym badaniu z udziałem 44 pacjentów z HFpEF i profilem hemodynamicznym głównie CpcPH²⁰⁶ wykazano poprawę hemodynamiki, funkcji RV i QoL po 6 i 12 miesiącach leczenia syldenafilem

Na podstawie tych badań nie zaleca się stosowania PDE5i u pacjentów z HFpEF i IpcPH. Brak jakiegokolwiek wykrywalnego efektu leczenia u pacjentów z profilem IpcPH jest zgodny z patofizjologicznym założeniem, że nie istnieje punkt uchwytu dla tej grupy leków przy braku podwyższonego PVR

Rozważania dotyczące podgrup

Grupa zadaniowa przyznaje, że w oparciu o aktualne dowody, ciężka składowa przedwłośniczkowa w HFpEF-CpcPH może być zdefiniowana przez PVR >5 WU, chociaż próg ten wymaga dalszej walidacji. Wobec braku solidnych dowodów nie przedstawiono dalszych rozważań na temat podtypów CpcPH u pacjentów z HFpEF

Uwagi dotyczące implementacji

Grupa zadaniowa uważa, że biorąc pod uwagę obecny bardzo niski poziom dowodów, wszelkie decyzje dotyczące leczenia w przypadku HFpEF-CpcPH należy rozważyć w ośrodkach eksperckich po starannej ocenie. Uznaje się, że profil pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia PDE5i, jest obecnie nieznanym

Monitorowanie i ocena

Pacjentów z HFpEF-CpcPH należy uważnie monitorować

Priorytety badawcze

Dalsza ocena bezpieczeństwa i skuteczności PDE5i u pacjentów z HFpEF-CpcPH jest uważana za priorytet badawczy, ponieważ dane rejestrowe wskazują, że PDE5i są stosowane w podgrupach pacjentów z HFpEF-CpcPH (szczególnie u tych z ciężką komponentą przedwłośniczkową), mimo braku solidnych danych

Badacze prowadzący prospektywne RTC są zobowiązani do informowania o skutkach PDE5i, koncentrując się na bezpieczeństwie, tolerancji, wydolności wysiłkowej, QoL i przeżyciu. Aspekt przeżycia jest kluczowy, dlatego prowadzenie wyłącznie badań krótkoterminowych jest niewystarczające do wygenerowania dowodów potrzebnych do poinformowania kluczowych interesariuszy o bezpieczeństwie i skuteczności PDE5i u pacjentów z HFpEF-CpcPH. Wykazanie poprawy przeżycia może nie być ani wykonalne, ani konieczne, jeśli interwencja wykaże poprawę wyników istotnych dla pacjenta, takich jak wydolność wysiłkowa i QoL, ale niezbędne będzie wykazanie, że nie ma negatywnego wpływu na przeżycie

16.3. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do III pytania PICO

Tabela S11. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do III pytania PICO

PYTANIE

Czy inhibitory fosfodiesterazy 5 należy stosować u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc?	
Populacja	Pacjenci z ciężkim PH związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc
Interwencja	Inhibitory fosfodiesterazy typu 5
Porównanie	Brak inhibitorów fosfodiesterazy typu 5
Główne wyniki	Śmiertelność — przerost prawej komory; śmiertelność — dysfunkcja skurczowa prawej komory; śmiertelność — brak przerostu prawej komory; śmiertelność — brak dysfunkcji skurczowej prawej komory; bezpieczeństwo; ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (pO ₂); wydolność wysiłkowa — przerost prawej komory; wydolność wysiłkowa — dysfunkcja skurczowa prawej komory; wydolność wysiłkowa — brak przerostu prawej komory; wydolność wysiłkowa — brak dysfunkcji skurczowej prawej komory; wskaźnik naczyniowego oporu płucnego (PVRI); średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP); jakość życia — przerost prawej komory; jakość życia — dysfunkcja skurczowa prawej komory; jakość życia — brak przerostu prawej komory; jakość życia — brak dysfunkcji skurczowej prawej komory
Warunki	n/d
Perspektywa	n/d
Tło	Dane z rejestrów wskazują, że PDE5i są czasami stosowane w leczeniu pacjentów z PH-ILD pomimo zalecenia klasy III we wcześniejszych wytycznych
Konflikt interesów	Zobacz deklarację COI całej grupy zadaniowej

OPRACOWANIE

Problem: czy problem jest kwestią priorytetową?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Dane z rejestru wskazują, że lekarze stosują PDE5i w leczeniu pacjentów z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (IIP) i PH. Istnieją również dane z rejestrów i serii opisów przypadków sugerujące, że PDE5i mogą być bezpiecznie stosowane w tej populacji pacjentów i mogą przynieść korzyści kliniczne u niektórych pacjentów [219]. Bezpieczeństwo stosowania PDE5i (głównie sylденаfilu) wykazano w RCT, do których włączono pacjentów z różnymi postaciami ILD, jednak korzyści kliniczne są niejasne, głównie dlatego, że w badaniach tych nie stosowano RHC jako kryteriów włączenia</p>	<p>Badanie RISE-IIP z riocyguatem, rozpuszczalnym stymulatorem cykazy guanylanowej, u pacjentów z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc, zostało przerwane z powodu przesłanek sugerujących rosnące ryzyko pogorszenia stanu klinicznego, w tym zgonu [220]. Ponieważ zarówno PDE5i, jak i riocyguat działają w tym samym mechanizmie, krytyczne będzie uzyskanie danych dotyczących przeżycia podczas stosowania PDE5i</p>
Pożądane efekty: jak duże są oczekiwane pożądane efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Trywialne <input checked="" type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Syldenafile podany w pojedynczej dawce 50 mg znacznie poprawił naczyniowy opór płucny i utlenowanie krwi u pacjentów z PH związanym z włóknieniem płuc. U pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc i dysfunkcją prawej komory wydolność wysiłkowa może być zachowana w większym stopniu, a QoL może być lepsza dzięki syldenafilowi i placebo</p>	<p>Większość dostępnych danych pochodzi z badań, które nie obejmowały pacjentów z ILD i udokumentowanym PH. Dodatkowe badania, które brano pod uwagę, to STEP-IPF [221] i badanie INSTAGE [222]; oba badania obejmowały pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc bez udokumentowanego PH; W STEP-IPF nie osiągnięto pierwszorzędowego punktu końcowego (wzrost 6MWT o $\geq 20\%$), ale wykazano poprawę QoL po zastosowaniu syldenafilu. W INSTAGE tego nie potwierdzono, a wszystkie wyniki badania były negatywne. W obu badaniach nie obserwowano niepokojących przesłanek dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. Dane rejestrowe sugerują, że niektórzy pacjenci z ILD i udokumentowanym PH mogą poprawić wydolność wysiłkową dzięki terapii PDE5i, zwłaszcza w przypadku ciężkiego PH [219]. Jak dotąd nic nie wskazuje na to, aby interwencja ta poprawiała przeżywalność pacjentów z PH-ILD</p>
Niepożądane efekty: jak znaczne są przewidywane niepożądane skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże <input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowane <input type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Trywialne <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Nie odnotowano działań niepożądanych po podaniu syldenafilu w pojedynczej dawce 50 mg u pacjentów z PH-ILD. Zdarzenia niepożądane nie zostały zgłoszone w badaniu przeprowadzonym przez Han i wsp. [207]</p>	<p>Potencjalne działania niepożądane PDE5i u pacjentów z PH-ILD są niejasne. Dobrze znane działania niepożądane PDE5i — takie jak ból głowy, zgaga i biegunka — zgłaszano u pacjentów z PH-ILD z podobną częstością jak u pacjentów z innymi schorzeniami. U pacjentów z PH-ILD długotrwałe podawanie PDE5i może mieć szkodliwy wpływ na utlenowanie krwi, ale nie zostało to wystarczająco zbadane</p>

Jakość dowodów: jaka jest ogólna jakość dowodów na skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Bardzo niska <input type="checkbox"/> Niska <input type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	Jakość dowodów była bardzo niska, na podstawie najniższego wyniku spośród wyników krytycznych	Nie ma dowodów na bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność PDE5i pochodzących z RCT u pacjentów z PH-ILD
Potrzeby pacjentów: czy istnieje istotna niepewność lub różnorodność co do tego, jak bardzo ludzie cenią główne efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Istotna niepewność lub różnorodność <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie istotna niepewność lub różnorodność <input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności <input type="checkbox"/> Brak istotnej niepewności lub różnorodności	Nie zidentyfikowano żadnych dowodów	Chociaż nie ma danych na temat tego, jak pacjenci z PH-ILD oceniają najważniejsze efekty, istnieją dowody z badań nad innymi postaciami PH, że ważne dla pacjentów efekty leczenia dotyczą wydolności wysiłkowej, duszności, QoL i przeżycia. Nie ma powodu przypuszczać, że pacjenci z PH-ILD mają inne spojrzenie na te wyniki niż pacjenci z innymi postaciami PH
Bilans efektów: czy bilans między efektami pożądanymi i niepożądanymi przemawia za interwencją czy grupą kontrolną?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> To zależy <input checked="" type="checkbox"/> Nie wiadomo	Obecne dowody są niewystarczające do określenia bilansu pożądaných i niepożądanych efektów stosowania PDE5i u pacjentów z PH-ILD	n/d
Wymagane zasoby: jak duże jest zapotrzebowanie na zasoby (koszty)?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże koszty <input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowane koszty <input type="checkbox"/> Znikome koszty/oszczędność <input type="checkbox"/> Umiarkowana oszczędność <input type="checkbox"/> Duża oszczędność <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Nie zidentyfikowano żadnych dowodów	Koszty interwencji różnią się w zależności od kraju, ale ogólnie uważa się je za umiarkowane
Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby: jaka jest jakość dowodu dotyczącego zapotrzebowania na zasoby (kosztów)?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Bardzo niska <input type="checkbox"/> Niska <input type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	Nie zidentyfikowano żadnych dowodów	Koszty PDE5i można uzyskać z aktualnych lokalnych cenników

Opłacalność: czy opłacalność interwencji przemawia na korzyść interwencji czy grupy kontrolnej?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> To zależy <input checked="" type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	Nie zidentyfikowano żadnych dowodów	n/d
Równość: jaki byłby wpływ na równość w zdrowiu?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Zmalałaby <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie zmalałaby <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie nie ma wpływu <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie wzrosłaby <input type="checkbox"/> Wzrosłaby <input type="checkbox"/> To zależy <input checked="" type="checkbox"/> Nie wiadomo	Brak dostępnych danych	n/d
Dopuszczalność: czy interwencja jest akceptowalna dla kluczowych interesariuszy?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Nie zidentyfikowano żadnych dowodów	Na podstawie dostępnych dowodów interwencja nie będzie akceptowalna dla pacjentów, lekarzy i płatników
Wykonalność: czy interwencja jest możliwa do wdrożenia?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Nie zidentyfikowano żadnych dowodów	Wdrożenie terapii PDE5i u pacjentów z PH-ILD byłoby wykonalne, gdyby istniały wystarczające dowody sugerujące korzystny wpływ na wyniki istotne dla pacjentów, aby przekonać kluczowych interesariuszy do wprowadzenia i refundacji tego leczenia

PODSUMOWANIE OPINII

	Opinia						
Problem	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Pożądane efekty	Trywialne	Małe	Umiarkowane	Duże	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Niepożądane efekty	Duże	Umiarkowane	Małe	Trywialne	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Potrzeby pacjentów	Istotna niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności	Brak istotnej niepewności lub różnorodności	n/d	n/d	n/d
Bilans efektów	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Nie wiadomo
Wymagane zasoby	Duże koszty	Umiarkowane koszty	Znikome koszty/oszczędność	Umiarkowana oszczędność	Duża oszczędność	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Opłacalność	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Brak uwzględnionych badań
Równość	Zmalałyby	Prawdopodobnie zmalałyby	Prawdopodobnie nie ma wpływu	Prawdopodobnie wzrosłyby	Wzrosłyby	To zależy	Nie wiadomo
Dopuszczalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Wykonalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo

RODZAJ ZALECENIA

Stanowcze zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie przeciwko interwencji	Warunkowe zalecenie dla interwencji lub porównania	Warunkowe zalecenie interwencji	Silne zalecenie interwencji
*	TAK	*	*	*

WNIOSKI

Zalecenia

Obecnie nie zaleca się stosowania PDE5i u pacjentów z ILD i łagodnym PH (warunkowe zalecenie przeciw interwencji, bardzo niska jakość dowodów). W przypadku pacjentów z ILD i ciężkim PH zaleca się indywidualne podejmowanie decyzji

Uzasadnienie

Nie ma bezpośrednich danych pochodzących z RCT dotyczących bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności stosowania PDE5i u pacjentów z PH-ILD. Dane pośrednie, które uwzględniliśmy, nie pozwalają nam na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Nie można wykluczyć ich szkodliwego działania, nawet jeśli seria opisów przypadków i dane rejestrowe sugerują, że PDE5i można bezpiecznie podawać pacjentom z PH-ILD. Seria opisów przypadków i dane rejestrowe wskazują na to, że niektórzy pacjenci z PH-ILD otrzymują terapię PDE5i, zwłaszcza ci z ciężkim PH (przy czym do zdefiniowania ciężkiego PH zastosowano różne kryteria). Seria opisów przypadków i dane rejestrowe również sugerują, że niektórzy pacjenci z PH-ILD wydają się odnosić korzyści z leczenia PDE5i. Biorąc pod uwagę brak solidnych dowodów, członkowie grupy zadaniowej uznali, że nie są w stanie przedstawić zaleceń za lub przeciw stosowaniu PDE5i u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc i ciężkim PH oraz zalecają kierowanie tych pacjentów do ośrodka doświadczonego w leczeniu PH w celu zindywidualizowanego podejmowania decyzji. W przypadku pacjentów z ILD i łagodnym PH nie zaleca się stosowania PDE5i

Rozważania dotyczące podgrup

Wobec braku dowodów nie przedstawiono dalszych rozważań na temat podtypów ILD

Uwagi dotyczące implementacji

Grupa zadaniowa uważa, że biorąc pod uwagę obecny poziom dowodów, terapii PDE5i nie należy stosować u większości pacjentów z PH-ILD. Uznaje się jednak, że są pacjenci z ILD i ciężkim PH, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia PDE5i. Wobec braku solidnych dowodów, taka decyzja powinna być podejmowana indywidualnie w ośrodkach doświadczonych w leczeniu PH. Uznaje się, że PDE5i nie są zatwierdzone dla pacjentów z PH-ILD i że zwrot kosztów będzie zależał od lokalnych przepisów

Monitorowanie i ocena

Pacjenci z PH-ILD leczeni PDE5i powinni być dokładnie monitorowani pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Takie monitorowanie powinno obejmować pomiary utlenowania krwi, które może ulec pogorszeniu podczas leczenia PDE5i

Priorytety badawcze

Dalsza ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania PDE5i u pacjentów z PH-ILD jest uważana za priorytet badawczy, ponieważ dane rejestrowe wskazują, że PDE5i są szeroko stosowane u pacjentów z PH-ILD (zwłaszcza u tych z ciężkim PH), pomimo braku solidnych danych. Wymagane są prospektywne RCT, które powinny zapewnić informacje o skutkach leczenia PDE5i, koncentrując się na ich bezpieczeństwie i tolerancji oraz ich wpływie na wydolność wysiłkową, QoL i przeżycie. Aspekt przeżycia ma kluczowe znaczenie, dlatego same badania krótkoterminowe są niewystarczające do wygenerowania dowodów potrzebnych do poinformowania kluczowych interesariuszy o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania PDE5i u pacjentów z PH-ILD. Wykazanie poprawy przeżycia może nie być ani wykonalne, ani konieczne, jeśli interwencja wykazuje poprawę wyników istotnych dla pacjenta, takich jak wydolność wysiłkowa i QoL, ale konieczne będzie wykazanie, że nie ma negatywnego wpływu na przeżycie

16.4. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do IV pytania PICO

Tabela S12. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do IV pytania PICO

PYTANIE

Czy pacjenci z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym, których uznaje się za nieoperacyjnych, ale kwalifikują się do balonowej angioplastyki płucnej, powinni otrzymać leczenie farmakologiczne przed rozpoczęciem leczenia interwencyjnego?

Populacja	Pacjenci z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym, których uznano za nieoperacyjnych, ale kwalifikują się do balonowej angioplastyki płucnej (BPA)
Interwencja	Terapia lekowa przed BPA
Porównanie	BPA bez wstępnej terapii lekowej
Główne wyniki	Krytyczne efekty: przeżycie, hospitalizacja, pogorszenie stanu klinicznego, wydolność wysiłkowa, uszkodzenie płuc i bezpieczeństwo. Ważne wyniki: naczyniowy opór płucny oraz jakość życia
Warunki	W trakcie analizy wzięto pod uwagę badania kliniczne kontrolowane placebo i serie przypadków opisujące inwazyjną hemodynamikę
Perspektywa	n/d
Tło	n/d
Konflikt interesów	Zobacz deklarację COI całej grupy zadaniowej

OPRACOWANIE

Problem: czy problem jest kwestią priorytetową?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Istnieją dowody pochodzące z RCT, że leczenie farmakologiczne poprawia PVR i wyniki 6MWT u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH, ale nie normalizuje ono parametrów hemodynamicznych. Istnieją dane z badań retrospektywnych, że seryjne interwencje BPA mogą normalizować parametry hemodynamiczne, ale BPA wiąże się z powikłaniami okołozabiegowymi, w tym ze zgonami. Do tej pory nie ma dowodów na to, że farmakoterapia wprowadzona przed interwencją BPA może poprawić rokowanie (poprawa hemodynamiki, stanu sprawności i bezpieczeństwa podczas zabiegów BPA). Chociaż serie opisów przypadków czy analizy retrospektywne sugerują istnienie korzyści z zastosowania interwencji, istnieje potrzeba ustalenia konkretnych terapii poprzez RCT</p>	n/d
Pożądane efekty: jak duże są oczekiwane pożądane efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Trywialne <input checked="" type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Tylko badanie RCT RACE [223, 224] dostarczyło danych dotyczących skuteczności w kwestii tego zagadnienia. Terapia riocyguatem przed BPA w porównaniu z wykonaniem wyłącznie BPA nie miała istotnego wpływu na 6MWT po 52 tygodniach [średnia różnica (MD) = 5 metrów; 95% CI, -41,22, 51,22; 67 uczestników; bardzo niska jakość dowodu] i brak istotnego wpływu na PVR po 52 tygodniach (MD = 0,2 WU; 95% CI, -0,39; 0,79; 67 uczestników; bardzo niska jakość dowodu). W badaniu RACE odnotowano również dwa dodatkowe wyniki, które nie zostały uznane za krytyczne lub ważne przez panel ds. wytycznych: PAP i rzut serca. Biorąc pod uwagę, że dane dotyczące tego zagadnienia były ograniczone, po fakcie postanowiono wziąć pod uwagę również te wyniki. Terapia riocyguatem przed BPA w porównaniu z wykonaniem wyłącznie BPA skutkowała wyższym średnim PAP po 52 tygodniach (MD = 5 mm Hg; 95% CI, 2,11; 7,89; 67 pacjentów; bardzo niska jakość dowodu) i większym rzutem serca (MD = 0,6 l/min; 95% CI, 0,02, 1,18; 67 pacjentów; bardzo mała jakość dowodu)</p>	<p>W prospektywnym badaniu jednośrodkowym leczono riocyguatem 36 kolejnych pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH przed przeprowadzeniem BPA [225]. W przypadku leczenia riocyguatem zaobserwowano znaczącą poprawę hemodynamiki płucnej i wydolności fizycznej, a kolejne interwencje BPA przyniosły dalsze korzyści</p>

Niepożądane efekty: jak znaczące są przewidywane niepożądane skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input checked="" type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Trywialne <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Tylko badanie RCT RACE [223, 224] dostarczyło danych dotyczących bezpieczeństwa w kwestii tego zagadnienia. Terapia riocyguatem przed BPA w porównaniu z wykonaniem wyłącznie BPA skutkowała niższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych (AE) i/lub ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z BPA w ciągu 26 tygodni (ryzyko bezwzględne = 283 mniej pacjentów z ≥ 1 AE i/lub SAE związanymi z BPA na 1000 pacjentów; 95% CI, od 412 do 62 mniej pacjentów, 88 uczestników; bardzo niska jakość dowodu). Riocyguat zastosowany przed przeprowadzeniem BPA obniżył ryzyko SAE związanego z BPA w ciągu 26 tygodni (ryzyko bezwzględne = 283 mniej uczestników z ≥ 1 SAE związanym z BPA na 1000 pacjentów; 95% CI, od 364 do 89 mniej pacjentów; 88 uczestników; bardzo niska jakość dowodu). Riocyguat zastosowany przed przeprowadzeniem BPA był również bezpieczniejszy w porównaniu z BPA, gdy analizowano ciężkie powikłania związane z zabiegiem BPA w ciągu 26 tygodni (ryzyko bezwzględne = 263 mniej pacjentów z ≥ 1 ciężkim powikłaniem związanym z zabiegiem BPA, od 318 do 83 pacjentów mniej; 88 uczestników; bardzo niska jakość dowodu). Jednak ryzyko AE związanego z BPA było podobne, gdy porównywano riocyguat + BPA i BPA (ryzyko bezwzględne = 88 mniej pacjentów z ≥ 1 AE związanym z BPA na 1000 pacjentów; 95% CI, od 219 mniej do 161 więcej pacjentów; 88 uczestników; bardzo niska jakość dowodu)</p>	<p>Riocyguat zastosowany przed przeprowadzeniem BPA może poprawić bezpieczeństwo BPA, najprawdopodobniej poprzez optymalizację hemodynamiki płucnej przed przeprowadzeniem BPA</p>

Jakość dowodów: jaka jest ogólna jakość dowodów na skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Bardzo niska <input type="checkbox"/> Niska <input type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	<p>Na podstawie niskiego poziomu jakości dowodów dla krytycznych wyników</p>	<p>Obecność jednego RCT, jednego małego, jednoośrodkowego badania prospektywnego i jednego retrospektywnego, jednoośrodkowego badania dostarczyło ograniczonych dowodów dotyczących analizowanych danych [225, 226]</p>

Potrzeby pacjentów: czy istnieje istotna niepewność lub różnorodność co do tego, jak bardzo ludzie cenią główne efekty?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Istotna niepewność lub różnorodność <input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie istotna niepewność lub różnorodność <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności <input type="checkbox"/> Brak istotnej niepewności lub różnorodności	Brak dowodów dotyczących potrzeb i preferencji pacjentów z uwzględnionego badania	<p>Jakość życia mierzono w badaniu jednoosrodkowym, wykazując poprawę QoL po zastosowaniu BPA (Hug KP i wsp. [226])</p> <p>Doświadczenia kliniczne z ośrodków na całym świecie, oprócz poprawy parametrów hemodynamicznych, wskazują także na poprawę sprawności</p> <p>Biorąc pod uwagę zróżnicowane populacje i podejścia, badania zachowane do analizy są wystarczająco spójne, by przemawiać za ewentualnym pozytywnym zaleceniem</p>

Bilans efektów: czy bilans między efektami pożądanymi i niepożądanymi przemawia za interwencją czy grupą kontrolną?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną <input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Chociaż spadek PVR po 1 roku był podobny niezależnie od zastosowanego leczenia pierwszego rzutu (BPA lub riocyguat) i nie było istotnej różnicy między BPA a riocyguatem stosowanym jako terapia pierwszego rzutu w przypadku zmiany 6MWT po 1 roku (+ 46 m vs. + 58 m), częstość SAE związanych z BPA była znacznie mniejsza, gdy BPA poprzedzone było 6-miesięczną terapią riocyguatem w porównaniu BPA przeprowadzonym jako leczenie pierwszej linii	Dodatkowe doświadczenia kliniczne na całym świecie pokazują, że BPA jest bezpieczniejsze po wstępnym leczeniu za pomocą terapii lekowej

Wymagane zasoby: jak duże jest zapotrzebowanie na zasoby (koszty)?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże koszty <input type="checkbox"/> Umiarkowane koszty <input type="checkbox"/> Znikome koszty/oszczędność <input type="checkbox"/> Umiarkowana oszczędność <input type="checkbox"/> Duża oszczędność <input type="checkbox"/> To zależy <input checked="" type="checkbox"/> Nie wiadomo	We włączonym badaniu nie ma analizy opłacalności	Koszt interwencji jest różny w poszczególnych krajach

Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby: jaka jest jakość dowodu dotyczącego zapotrzebowania na zasoby (kosztów)?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska <input type="checkbox"/> Niska <input type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input checked="" type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	We włączonym badaniu nie przedstawiono analizy ekonomicznej zdrowia	Patrz wyżej

Opłacalność: czy opłacalność interwencji przemawia na korzyść interwencji czy grupy kontrolnej?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną	We włączonym badaniu nie ma analizy opłacalności	n/d
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input checked="" type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		

Równość: jaki byłby wpływ na równość w zdrowiu?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Zmalałaby	Nie ma dowodów z włączonego badania potwierdzających taką analizę	Trudno jest ocenić ryzyko nierówności, biorąc pod uwagę niewielką liczbę uwzględnionych pacjentów
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie zmalałaby		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie nie ma wpływu		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie wzrosłaby		
<input type="checkbox"/> Wzrosłaby		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input checked="" type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Dopuszczalność: czy interwencja jest akceptowalna dla kluczowych interesariuszy?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	n/d	Biorąc pod uwagę ograniczone, ale zachęcające dowody, interesariusze mogą uznać tę interwencję za dopuszczalną
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input checked="" type="checkbox"/> Raczej tak		
<input type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Wykonalność: czy interwencja jest możliwa do wdrożenia?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	n/d	W ogólnym kontekście leczenia CTPH nie ma realnej przeszkody dla wykonalności tej interwencji. Ponieważ jednak BPA jest wysoce specjalistyczną interwencją, wykonalność byłaby ograniczona do placówek leczących CTPH. Innymi słowy, nie byłoby to wykonalne we wszystkich obiektach
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input checked="" type="checkbox"/> Raczej tak		
<input type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

PODSUMOWANIE OPINII

Problem	Opinia						
	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Pożądane efekty	Trywialne	Małe	Umiarkowane	Duże	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Niepożądane efekty	Duże	Umiarkowane	Małe	Trywialne	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań

Potrzeby pacjentów	Istotna niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności	Brak istotnej niepewności lub różnorodności	n/d	n/d	n/d
Bilans efektów	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Nie wiadomo
Wymagane zasoby	Duże koszty	Umiarkowane koszty	Znikome koszty/oszczędność	Umiarkowana oszczędność	Duża oszczędność	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Opłacalność	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Brak uwzględnionych badań
Równość	Zmalałaby	Prawdopodobnie zmalałaby	Prawdopodobnie nie ma wpływu	Prawdopodobnie wzrosłaby	Wzrosłaby	To zależy	Nie wiadomo
Dopuszczalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Wykonalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo

RODZAJ ZALECENIA

Stanowcze zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie dla interwencji lub porównania	Warunkowe zalecenie interwencji	Silne zalecenie interwencji
*	*	*	TAK	*

WNIOSKI

Zalecenia

U pacjentów z CTEPH, którzy są kandydatami do BPA, przed interwencją należy rozważyć farmakoterapię (warunkowe zalecenie do interwencji, bardzo niska jakość dowodów)

Uzasadnienie

Załączone dowody sugerują, że leczenie wstępne poprawia hemodynamikę krążenia płucnego i bezpieczeństwo zabiegu. Potwierdziły to doświadczenia kliniczne członków Zespołu. Jednak ze względu na niską jakość dowodów zalecenie jest warunkowe

Rozważania dotyczące podgrup

Uwagi dotyczące implementacji

Monitorowanie i ocena

Priorytety badawcze

Potrzebnych jest więcej RCT, aby ponownie ocenić hemodynamikę i długoterminowe efekty w większych populacjach

16.5. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 2**Tabela S13.** Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 2

PYTANIE 2. (NARRACYJNE)

Czy u objawowych pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia płucnego należy zaproponować nowe metody echokardiograficznej oceny prawdopodobieństwa występowania nadciśnienia płucnego?	
Populacja	Pacjenci z podejrzeniem PH
Interwencja	Badanie echokardiograficzne
Cel testu	Poprawienie dokładności algorytmu diagnostycznego dla PH
Rola testu	Ustalenie echokardiograficznego prawdopodobieństwa PH na podstawie prędkości TR i pośrednich objawów PH
Związane z tym formy leczenia	n/d
Przewidywane wyniki	n/d
Warunki	n/d
Perspektywa	n/d
Tło	n/d
Podgrupy	n/d
Konflikt interesów	Brak

OPRACOWANIE

Problem: czy problem jest kwestią priorytetową?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Jest to kwestia priorytetowa, ponieważ zmieniła się hemodynamiczna definicja PH	n/d
Dokładność testu: jak dokładny jest test?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niedokładny <input type="checkbox"/> Niedokładny <input checked="" type="checkbox"/> Dokładny <input type="checkbox"/> Bardzo dokładny <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Echokardiograficzne kryteria oceny prawdopodobieństwa PH mają wysoką czułość i dobrą swoistość	n/d
Pożądane efekty: jak duże są oczekiwane pożądane efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Trywialne <input type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Wprowadzenie nowej hemodynamicznej definicji PH nie zmieni czułości echokardiograficznych kryteriów oceny prawdopodobieństwa PH	n/d
Niepożądane efekty: jak znaczne są przewidywane niepożądane skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże <input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowane <input type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Trywialne <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Wprowadzenie nowej hemodynamicznej definicji PH zmniejszy swoistość echokardiograficznych kryteriów oceny prawdopodobieństwa PH	n/d

Jakość dowodów dotyczących dokładności testu: jaka jest ogólna jakość dowodów na dokładność testu?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	Jakość dowodów na dokładność testu jest umiarkowana w oparciu o cztery uwzględnione badania	Dodanie nowych wskaźników echokardiograficznych do pośrednich objawów PH umożliwi zwiększenie swoistości przy zachowaniu wysokiej czułości
<input type="checkbox"/> Niska		
<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowana		
<input type="checkbox"/> Wysoka		
<input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		
Jakość dowodów dotyczących efektów testu: jaka jest ogólna jakość dowodów dotyczących krytycznych lub ważnych bezpośrednich korzyści, skutków ubocznych lub obciążenia związanego z przeprowadzeniem testu?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	Istotność dowodów na bezpośrednie korzyści z testu jest umiarkowana. Nie można brać pod uwagę potencjalnych działań niepożądanych, ponieważ echokardiografia jest badaniem prostym i nieinwazyjnym	n/d
<input type="checkbox"/> Niska		
<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowana		
<input type="checkbox"/> Wysoka		
<input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		
Jakość dowodów dotyczących wpływu na postępowanie: jaka jest ogólna jakość dowodów dotyczących wpływu na postępowanie kierowane wynikami testów?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	Zwiększenie swoistości i pozytywnej wartości predykcyjnej testu (echokardiograficzne prawdopodobieństwo PH) jest kluczowe dla uniknięcia niepotrzebnego wykonywania RHC u osób bez PH	n/d
<input type="checkbox"/> Niska		
<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowana		
<input type="checkbox"/> Wysoka		
<input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		
Jakość dowodów dotyczących wpływu wyniku testu na postępowanie: jak pewny jest związek między wynikami testów a decyzjami dotyczącymi postępowania?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	Zwiększenie swoistości i pozytywnej wartości predykcyjnej testu (echokardiograficzne prawdopodobieństwo PH) jest kluczowe dla uniknięcia niepotrzebnego wykonywania RHC u osób bez PH	n/d
<input type="checkbox"/> Niska		
<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowana		
<input type="checkbox"/> Wysoka		
<input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		
Pewność efektów: jaka jest ogólna jakość dowodów na efekty testu?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	Nowe echokardiograficzne pośrednie objawy PH zostały zbadane w dwóch badaniach jednośrodkowych	n/d
<input type="checkbox"/> Niska		
<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowana		
<input type="checkbox"/> Wysoka		
<input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		
Potrzeby pacjentów: czy istnieje istotna niepewność lub różnorodność co do tego, jak bardzo ludzie cenią główne efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Istotna niepewność lub różnorodność	Nie dotyczy	n/d
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie istotna niepewność lub różnorodność		
<input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności		
<input type="checkbox"/> Brak istotnej niepewności lub różnorodności		
<input type="checkbox"/> Brak istotnej niepewności lub różnorodności		

Bilans efektów: czy bilans między efektami pożądanymi i niepożądanymi przemawia za interwencją czy grupą kontrolną?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną	Uwzględnienie nowych echokardiograficznych wskaźników dla pośrednich objawów PH zwiększa swoistość bez zmniejszania czułości testu	Ponieważ ocena echokardiograficzna jest nieinwazyjna, ocenę nowych wskaźników należy zaproponować wszystkim chorym z podejrzeniem PH
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją		
<input checked="" type="checkbox"/> Przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Wymagane zasoby: jak duże jest zapotrzebowanie na zasoby (koszty)?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże koszty	Nie ma dodatkowych kosztów, ponieważ nowe wskaźniki są mierzone podczas oceny echokardiograficznej, która i tak jest zaplanowana u chorych z podejrzeniem PH	n/d
<input type="checkbox"/> Umiarkowane koszty		
<input type="checkbox"/> Znikome koszty/oszczędność		
<input type="checkbox"/> Umiarkowana oszczędność		
<input checked="" type="checkbox"/> Duża oszczędność		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby: jaka jest jakość dowodu dotyczącego zapotrzebowania na zasoby (kosztów)?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	Nie sprawdzano w ramach tego zagadnienia	n/d
<input type="checkbox"/> Niska		
<input type="checkbox"/> Umiarkowana		
<input type="checkbox"/> Wysoka		
<input checked="" type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		

Opłacalność: Czy opłacalność interwencji przemawia na korzyść interwencji czy grupy kontrolnej?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną	Nie sprawdzano w ramach tego zagadnienia	Wprowadzenie nowych wskaźników echokardiograficznych zwiększy swoistość przy zachowaniu wysokiej czułości, bez wzrostu kosztów
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją		
<input checked="" type="checkbox"/> Przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		

Równość: jaki byłby wpływ na równość w zdrowiu?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Zmalałaby	Nie sprawdzano w ramach tego zagadnienia	Nie powinien występować nierówny dostęp do badań echokardiograficznych, ponieważ badanie to jest powszechnie dostępne w ośrodkach
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie zmalałaby		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie nie ma wpływu		
<input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie wzrosłaby		
<input type="checkbox"/> Wzrosłaby		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Dopuszczalność: czy interwencja jest akceptowalna dla kluczowych interesariuszy?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	Nie sprawdzano w ramach tego zagadnienia	Badanie echokardiograficzne jest nieinwazyjne, a dodanie nowych, prostych wskaźników nie jest czasochłonne i może być uznane za akceptowalne przez wykonujących badanie
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input checked="" type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		
Wykonalność: czy interwencja jest możliwa do wdrożenia?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	Nowe wskaźniki oceniane są podczas rutynowej echokardiograficznej oceny prawdopodobieństwa PH są łatwe do zmierzenia, a ich włączenie do protokołu nie prowadzi to do znacznego wydłużenia badania	n/d
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input checked="" type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

PODSUMOWANIE OPINII

Problem	Opinia						
	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Dokładność testu	Bardzo niedokładny	Niedokładny	Dokładny	Bardzo dokładny	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Pożądane efekty	Trywialne	Małe	Umiarkowane	Duże	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Niepożądane efekty	Duże	Umiarkowane	Małe	Trywialne	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów dotyczących dokładności testu	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Jakość dowodów dotyczących efektów testu	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Jakość dowodów dotyczących wpływu na postępowanie	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Jakość dowodów dotyczących wpływu wyniku testu na postępowanie	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Pewność efektów	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Potrzeby pacjentów	Istotna niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności	Brak istotnej niepewności lub różnorodności	n/d	n/d	n/d
Bilans efektów	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Nie wiadomo
Wymagane zasoby	Duże koszty	Umiarkowane koszty	Znikome koszty/oszczędność	Umiarkowana oszczędność	Duża oszczędność	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań

Opłacalność	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przeważa za interwencją	To zależy	Brak uwzględnionych badań
Równość	Zmalałyby	Prawdopodobnie zmalałyby	Prawdopodobnie nie ma wpływu	Prawdopodobnie wzrosłyby	Wzrosłyby	To zależy	Nie wiadomo
Dopuszczalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Wykonalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo

RODZAJ ZALECENIA

Stanowcze zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie dla interwencji lub porównania	Warunkowe zalecenie interwencji	Silne zalecenie interwencji
*	*	*	TAK	*

WNIOSKI

Zalecenia

Zaleca się, aby nie zmieniać wartości odcięcia prędkości TR w celu oszacowania echokardiograficznego prawdopodobieństwa wystąpienia PH. Zaleca się wykorzystanie w algorytmie diagnostycznym prawdopodobieństwa echokardiograficznego PH, uwzględniając nowy zestaw parametrów wśród pośrednich objawów PH w celu poprawy ogólnej dokładności badania. W określonych warunkach można również rozważyć wykonanie sercowo-płucnego testu wysiłkowego w celu dalszej poprawy dokładności

Uzasadnienie

Nowa hemodynamiczna definicja PH nie zmniejszy czułości i ujemnej wartości predykcyjnej aktualnych wartości odcięcia prędkości TR do szacowania echokardiograficznego prawdopodobieństwa PH, natomiast zastosowanie nowych echokardiograficznych wskaźników cech pośrednich zwiększyłyby specyficzność i dodatnią wartość predykcyjną

Rozważania dotyczące podgrup

U pacjentów objawowych, u których występują czynniki ryzyka lub stany współistniejące z PAH oraz pośrednie echokardiograficzne prawdopodobieństwo wystąpienia PH, zwłaszcza u pacjentów z twardziną, należy rozważyć przeprowadzenie dalszej diagnostyki za pomocą sercowo-płucnego testu wysiłkowego, aby poprawić dokładność algorytmu diagnostycznego zgodnie z nową definicją PH

Uwagi dotyczące implementacji

Badanie echokardiograficzne jest nieinwazyjne, a dodawanie nowych prostych wskaźników nie jest czasochłonne i może być uznane przez lekarzy za akceptowalne. Nierówny dostęp do badań echokardiograficznych nie powinien stanowić problemu, ponieważ badanie to jest powszechnie dostępne w ośrodkach

Monitorowanie i ocena

n/d

Priorytety badawcze

Konieczne są dalsze badania w celu znalezienia nowych wskaźników echokardiograficznych pośrednich objawów PH, aby zwiększyć ogólną dokładność badania. Potrzebne są dalsze badania, aby zwiększyć jakość dowodów przemawiających za zastosowaniem CPET, co zwiększy dokładność echokardiograficznej oceny prawdopodobieństwa PH

16.6. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 3**Tabela S14.** Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 3**PYTANIE 3. (NARRACYJNE)**

Czy należy zaproponować wykonywanie badań przesiewowych w celu ukierunkowania wykrywania tętniczego nadciśnienia płucnego w twardzinie układowej?	
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem twardziny układowej (SSc)
Interwencja	Systematyczne stosowanie badania lub badań w celu wykrycia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)
Cel testu	Diagnozowanie PAH u bezobjawowych osób z grupy ryzyka lub osób, które w innym przypadku nie zwróciłyby się o pomoc lekarską z powodu objawów
Rola testu	Identyfikacja pacjentów zagrożonych PAH kwalifikujących się do RHC (złoty standardowy test potwierdzający lub odrzucający rozpoznanie PAH)
Związane z tym formy leczenia	Terapie lekowe PAH
Przewidywane wyniki	Wykrywanie mniej nasilonej (hemodynamicznie) choroby w porównaniu z pacjentami niepoddawanymi badaniom przesiewowym w kierunku PAH. Lepsze wyniki u pacjentów z PAH leczonych na wcześniejszym etapie
Warunki	Wdrożenie programu badań przesiewowych wśród pracowników ochrony zdrowia zajmujących się pacjentami z SSc; głównie reumatolodzy w warunkach opieki specjalistycznej
Perspektywa	Pracownicy służby zdrowia z zaangażowaniem pacjentów
Tło	W SSc częstość występowania PAH jest wysoka (5–19%), a główną przyczyną śmierci jest zajęcie narządów związane z SSc. Przed pojawieniem się metod leczenia PAH u pacjentów występowała zaawansowana i ciężka postać choroby, a rokowanie było bardzo złe. Leczenie PAH zapobiega pogorszeniu stanu klinicznego i poprawia przeżywalność. Pacjenci z mniej nasiloną chorobą w momencie rozpoznania osiągają lepsze wyniki w porównaniu z pacjentami z cięższą postacią choroby. Oczekuje się, że wcześniejsze włączenie leczenia poprawi wyniki. Wysoka częstość występowania PAH w SSc przemawia za wprowadzeniem badań przesiewowych u pacjentów bezobjawowych i wczesnym wykrywaniem PAH u tych, którzy w przeciwnym razie nie szukaliby porady lekarskiej
Podgrupy	Brak analizy określonych podgrup. Pacjenci z uogólnioną i ograniczoną postacią choroby analizowani jako pojedyncza grupa
Konflikt interesów	Zobacz deklarację konfliktu interesów ESC

OPRACOWANIE

Problem: Czy problem jest kwestią priorytetową?	
<input type="checkbox"/> Nie	PAH jest główną przyczyną zgonów związanych z zajęciem narządów w SSc. Przed n/d
<input type="checkbox"/> Raczej nie	pojawieniem się metod leczenia PAH, SSc-PAH wiązało się ze złym rokowaniem i 3-letnim
<input type="checkbox"/> Raczej tak	przeżyciem wynoszącym 30% [227]. Śmiertelność w populacji pacjentów z PAH pozo-
<input checked="" type="checkbox"/> Tak	staje wysoka pomimo stosowania terapii celowanej; metaanaliza wykazała, że wskaźniki
<input type="checkbox"/> To zależy	przeżycia 1-rocznego i 3-letniego wynoszą odpowiednio 81% i 52% [228]. Dowodów na
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo	praktyczność badań przesiewowych w celu wykrycia hemodynamicznie mniej zaawanso-
	wanej choroby w SSc dostarczył program wczesnych badań przesiewowych we Francji,
	który łączył echokardiografię i ocenę objawów w celu określenia potrzeby wykonania RHC
	[229]. W porównaniu ze współczesną kohortą niepoddaną badaniom przesiewowym,
	mieli oni mniej nasiloną hemodynamicznie chorobę oraz 1-roczone i 5-letnie przeżycie od-
	powiednio 100-procentowe i 73-procentowe w porównaniu z odpowiednio 75-procen-
	towym i 25-procentowym [230]. Ograniczenia obejmowały małe liczby pacjentów i błędy
	wynikające z wczesnego rozpoznania choroby i wydłużonego czasu obserwacji chorych;
	jednak jest to mocne uzasadnienie badań przesiewowych w kierunku PAH w SSc. Wysoka
	częstość występowania PAH w SSc i wpływ na przeżycie sprawia, że badania przesiewowe
	w kierunku PAH w SSc są atrakcyjne; istnieją jednak obawy dotyczące ograniczeń dostę-
	pných narzędzi przesiewowych [231]

Dokładność testu: jak dokładny jest test?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niedokładny <input type="checkbox"/> Niedokładny <input type="checkbox"/> Dokładny <input type="checkbox"/> Bardzo dokładny <input checked="" type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>W celu wykrycia PAH można zastosować szereg testów. Zalecenia dotyczące wczesnych badań przesiewowych u pacjentów z SSc opierały się wyłącznie na badaniu echokardiograficznym; jednakże stosując tę metodę, można pominąć do 29% pacjentów z PAH [232]</p> <p>Zbadano szereg algorytmów przesiewowych wykorzystujących kombinację objawów klinicznych, echokardiografii, czynności płuc i stężenia NT-proBNP w celu wyselekcjonowania pacjentów pod kątem wykonania RHC. Badanie DETECT było jedynym badaniem, w którym wykonano RHC (złoty standard diagnostyczny w rozpoznawaniu PAH).</p> <p>U wszystkich pacjentów z SSc wykonano badanie przesiewowe w kierunku PAH, co umożliwiło obliczenie odsetka prawdziwych, fałszywie ujemnych wyników. Algorytm DETECT proponuje podejście dwuetapowe. W kroku pierwszym sześć zmiennych (obecność lub brak teleangiektazji, natężona pojemność życiowa (FVC)/DLCO%, odchylenie osi w prawo w EKG, miano przeciwciał przeciwko centromerom, kwas moczowy w surowicy i NT-proBNP) są wykorzystywane do podjęcia decyzji o potrzebie badania echokardiograficznego lub przejścia od razu do RHC. W kroku drugim, punktacja testu przesiewowego z kroku pierwszego i dwie zmienne echokardiograficzne określają wskazanie do wykonania RHC [232]. W tej rozszerzonej kohorcie pacjentów (czas trwania choroby >3 lata z innymi i DLCO <60%), 4% pacjentów z PAH zostało pominiętych w porównaniu z 29% przy użyciu samego badania echokardiograficznego. Stosując algorytm DETECT, ogólna czułość była wysoka i wynosiła 96%, chociaż swoistość była znacznie niższa i wynosiła 48%, a w badanej populacji PPV i NPV wyniosły odpowiednio 35% i 98%. Wadą wysokiej czułości algorytmu jest wysoki wskaźnik skierowań na RHC</p> <p>W przypadku PAH można również zastosować inne metody przesiewowe. <i>Australian Scleroderma Interest Group (ASIG)</i> zastosowała algorytm oparty na czynności płuc (DLCO <70% i FVC/DLCO \geq1,8) i/lub NT-proBNP >210 pg/ml w celu wyselekcjonowania pacjentów do dalszych badań, w tym RHC. Algorytm wykazał czułość, swoistość, dodatnią i ujemną wartość predykcyjną wynoszące odpowiednio 94,1%, 54,5%, 61,5% i 92,3% [233]. To połączone podejście poprawiło dokładność diagnostyczną w porównaniu z wykorzystaniem samego NT-proBNP lub samej czynności płuc. Dokonano również porównań między podejściami do badań przesiewowych. Niedawne badanie wykazało podobną wydajność dla DETECT i ASIG, ale wyższy wskaźnik RHC dla DETECT [234]; należy jednak zachować ostrożność przy interpretacji tych wyników ze względu na ograniczenia metodologiczne</p>	n/d

Pożądane efekty: jak duże są oczekiwane pożądane efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Trywialne <input type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input checked="" type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>W porównaniu ze współczesną kohortą niepoddaną badaniu przesiewowemu, program wczesnych badań przesiewowych we Francji wykazał, że pacjenci, u których wykryto chorobę w wyniku badań przesiewowych mieli mniej ciężką hemodynamicznie chorobę [229] niż pacjenci nie poddani badaniu przesiewowemu oraz 1-roczone i 5-letnie przeżycie wynoszące 100% i 73% w porównaniu z odpowiednio 75% i 25% w równoczesnej kohorcie niepoddanej badaniu przesiewowemu [230]</p> <p>Program DETECT potwierdził, że badanie przesiewowe bezobjawowych pacjentów było również w stanie zidentyfikować pacjentów z łagodnym wzrostem mPAP 21–24 mm Hg [232]</p>	n/d

Niepożądane efekty: jak znaczące są przewidywane niepożądane skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input checked="" type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Trywialne <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Badania przesiewowe mają wpływ emocjonalny i finansowy, chociaż dane dotyczące badań przesiewowych w kierunku PAH w SSC są bardzo ograniczone. Obecnie zaleca się coroczne badanie przesiewowe w kierunku PAH w SSC u pacjentów bezobjawowych. Koszt zależy od podejścia do badania przesiewowego. Istnieją ograniczone dane porównujące koszty schematów badań przesiewowych. Badanie przeprowadzone przez Vandecasteele i wsp. [235] porównało DETECT z trzema alternatywnymi metodami badań przesiewowych. Zauważono, że DETECT był najdroższy. Kosztorysy okazały się jednak bardzo zachowawcze. Koszt wyniósł 224/80/90/112 EUR na pacjenta przy zastosowaniu algorytmu DETECT/wytycznych ESC/ERS z 2009 roku/badania echokardiograficznego z 2015 roku/połączonego badania przesiewowego z 2015 roku. Biorąc pod uwagę, że u pacjentów z SSC PAH rozwija się często po wielu latach, oczekuje się, że znaczna liczba pacjentów zostanie poddana badaniom przesiewowym > 10 razy w życiu. RHC jest kosztownym testem inwazyjnym o stosunkowo niskim współczynniku powikłań i zgonów związanych z badaniem oraz wiąże się ze znacznymi dodatkowymi kosztami. Zmniejszenie liczby zalecanych RHC przy użyciu programu badań przesiewowych byłoby wysoce pożądane. Podejście DETECT prowadzi do skierowania na RHC większej liczby pacjentów niż inne podejścia</p>	n/d
Jakość dowodów dotyczących dokładności testu: jaka jest ogólna jakość dowodów na dokładność testu?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska <input type="checkbox"/> Niska <input type="checkbox"/> Umiarkowana <input checked="" type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	<p>W jednym badaniu [232] przeprowadzono RHC u wszystkich pacjentów (DETECT), więc w przypadku innych badań nie można obliczyć odsetka prawdziwych wyników fałszywie ujemnych. Jednak to badanie zapewnia wysoką jakość dowodów na dokładność testu. Ograniczeniem tego badania jest to, że badana populacja została wzbogacona o pacjentów ze zwiększonym ryzykiem PAH. Badanie to dostarcza cennych dowodów na to, że stosowanie samego badania echokardiograficznego prowadzi do nierozpoznania PAH u dużej liczby pacjentów, podczas badań przesiewowych w grupie bezobjawowych pacjentów z SSC. Spowodowało to wycofanie się z wcześniejszych zaleceń dotyczących wyłącznie corocznego badania echokardiograficznego jako badania przesiewowego w kierunku PAH w SSC</p>	n/d
Jakość dowodów dotyczących efektów testu: jaka jest ogólna jakość dowodów dotyczących krytycznych lub ważnych bezpośrednich korzyści, skutków ubocznych lub obciążenia związanego z przeprowadzeniem testu?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska <input type="checkbox"/> Niska <input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	<p>Dostępne dane wykazały, że u pacjentów z SSC-PAH można rozpoznać mniej nasiloną hemodynamicznie chorobę; jednak porównania dotyczą jednocześnie badanych kohort i nie istnieją dowody z badań, gdzie randomizowano pacjentów do grup poddawanych badaniom przesiewowym lub nie [230, 232]. Biorąc pod uwagę obecną siłę dowodów, przeprowadzenie takich badań byłoby trudne</p>	n/d

Jakość dowodów dotyczących wpływu na postępowanie: jaka jest ogólna jakość dowodów dotyczących wpływu na postępowanie kierowane wynikami testów?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska <input type="checkbox"/> Niska <input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	<p>W badaniach oceniano, w jaki sposób przeprowadzane są badania przesiewowe w kierunku PAH u pacjentów z SSc. Pomimo zaleceń corocznego badania przesiewowego w kierunku SSc, dane sugerują, że przestrzeganie badań przesiewowych jest ogólnie umiarkowane, chociaż sieci lekarzy zainteresowanych SSc raportują wyraźnie wyższe przestrzeganie schematów badań przesiewowych [236]. Badanie wykazało, że 35% pacjentów z SSc miało wykonany echokardiogram, a 53% miało wykonane badanie czynności płuc w roku poprzedzającym rozpoznanie PAH [237]. Badanie przeprowadzone w Australii wykazało, że <60% pacjentów było poddawanych corocznym badaniom przesiewowym i że RHC nie zostało w ogóle zastosowane w celu potwierdzenia rozpoznania PAH [238]. Wdrożono szereg podejść mających na celu poprawę wdrażania i przestrzegania schematów badań przesiewowych oraz oceniono ich powodzenie. W Australii ASCS wykorzystał metody internetowego zbierania danych i wspomaganie decyzji w celu zastosowania algorytmu przesiewowego w kierunku PAH u pacjentów z SSc. Od czasu jego wprowadzenia przestrzeganie corocznych badań przesiewowych wzrosło z 56% do 89% [236]. Jednak 30% pacjentów z umiarkowanym lub dużym ryzykiem PAH kierowano na RHC, głównie ze względu na zachowanie klasy czynnościowej lub po skierowaniu do kardiologa lub pulmonologa, gdzie RHC nie było uznane za konieczne. Brak zgody pacjentów na RHC wystąpił wśród mniejszości wynoszącej 2%. Wyniki te podkreślają, że istnieje szereg czynników, które ograniczają przestrzeganie aktualnych międzynarodowych zaleceń dotyczących badań przesiewowych</p>	n/d

Jakość dowodów dotyczących wpływu wyniku testu na postępowanie: jak pewny jest związek między wynikami testów a decyzjami dotyczącymi postępowania?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska <input type="checkbox"/> Niska <input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	<p>Dane dla sieci lekarzy zainteresowanych SSc pokazują, że pomimo zaleceń wykonywania RHC u pacjentów zagrożonych PAH, znaczna liczba pacjentów nie jest poddawana testowi będącemu złotym standardem (RHC) w celu potwierdzenia lub odrzucenia rozpoznania PAH (zob. powyżej), przy czym pacjenci mniej objawowi lub bezobjawowi są rzadziej poddawani badaniom, zwłaszcza w przypadku występowania chorób współistniejących. Dostępne są ograniczone dane na temat sposobu leczenia pacjentów, u których zdiagnozowano PAH, pochodzących z programów badań przesiewowych. Dane z badania Mihai i wsp. [239] wskazują, że 24/25 pacjentów z postępującym PAH otrzymało leczenie, podczas gdy 28/32 pacjentów ze stabilnym PAH otrzymało leczenie podczas 3-letniej obserwacji po wykryciu PAH w programie badań przesiewowych</p>	n/d

Pewność efektów: jaka jest ogólna jakość dowodów na efekty testu?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska <input type="checkbox"/> Niska <input type="checkbox"/> Umiarkowana <input checked="" type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	<p>Humberta i wsp. zgłosili lepsze wyniki u pacjentów z SSc poddanych badaniu przesiewowemu w porównaniu z pacjentami z PAH-SSc, których nie zidentyfikowano w programach badań przesiewowych, chociaż nie było to badanie randomizowane, lecz porównanie ze równoczesną kohortą [230]. Badanie DETECT dotyczyło pacjentów obserwowanych przez 3 lata po wykonaniu badania przesiewowego. Przedstawiono dane dotyczące 57 pacjentów z PAH. Pacjenci otrzymywali leczenie z powodu PAH; mimo to, u 40% wcześniej zdiagnozowanych pacjentów z PAH nastąpiła progresja, co było związane z płcią męską, wyższą klasą czynnościową i gorszymi wynikami badań czynnościowych płuc w momencie rozpoznania [239]. Dane te potwierdzają, że pacjenci, u których zdiagnozowano PAH w ramach programu badań przesiewowych, mają wysokie ryzyko pogorszenia stanu klinicznego, co sugeruje, że w teście przesiewowym rozpoznawana jest klinicznie istotna choroba (tj. pewność efektu jest wysoka). Lepsze wyniki pacjentów zidentyfikowanych na podstawie badań przesiewowych w porównaniu z kohortami historycznymi lub współczesnymi potwierdzają pozytywny wpływ na długoterminowe wyniki, chociaż nie można wykluczyć wpływu błędu wynikającego z tytułu wczesnego wykrycia</p>	n/d

Potrzeby pacjentów: czy istnieje istotna niepewność lub różnorodność co do tego, jak bardzo ludzie cenią główne efekty?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Istotna niepewność lub różnorodność <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie istotna niepewność lub różnorodność <input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności <input type="checkbox"/> Brak istotnej niepewności lub różnorodności	Istnieje powszechna akceptacja, że badania przesiewowe w kierunku PAH w SSc są właściwe. Niepewność dotyczy populacji, która ma być badana, oraz częstotliwości, z jaką należy to robić	Badania przesiewowe w kierunku PAH w SSc są również popierane przez stowarzyszenia pacjentów, a wysoki odsetek zgłoszeń wśród pacjentów wskazuje na to, że podejście to jest ogólnie akceptowalne. Brytyjska organizacja charytatywna <i>Scleroderma and Raynaud's UK</i> (SRUK) zauważa, że „coroczne badania są niezbędne do monitorowania postępu twardziny i jest to coś, do czego masz prawo jako pacjent” oraz „jeśli którykolwiek z tych testów nie jest wykonywany, a uważasz, że powinien być, powiedz swojemu lekarzowi...” https://www.sruk.co.uk/scleroderma/annual-tests-scleroderma/

Bilans efektów: czy bilans między efektami pożądanymi i niepożądanymi przemawia za interwencją czy grupą kontrolną?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją <input checked="" type="checkbox"/> Przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Badanie przesiewowe przy użyciu algorytmu DETECT w kohorcie pacjentów z SSc wzbogaconej o pacjentów z wyższym ryzykiem PAH wykazało wysoki odsetek pacjentów z PAH (19%). Pacjenci ci mieli umiarkowaną hemodynamicznie chorobę z mPAP 32,5(8) mm Hg i PVR 371(226) dynów. Choć pacjenci zostali poddani RHC, częstość powikłań była niska. U jednego pacjenta rozpoznano krwiaka spowodowanego przypadkowym nakłuciem tętnicy szyjnej [232]. Biorąc pod uwagę wysoki odsetek późniejszego pogorszenia stanu klinicznego w tej kohorcie, wynoszący 40% w ciągu 3 lat [239], można wyciągnąć wnioski, że badania przesiewowe w tej populacji identyfikują wysoki odsetek pacjentów z PAH z umiarkowanie nasiloną chorobą, co jest klinicznie istotne, a wynikające z tego działania niepożądane są niewielkie. Późniejsze badania w innych kohortach wykazały również, że algorytm DETECT można zastosować do badań przesiewowych w kierunku PAH. Dowody zdecydowanie przemawiają za interwencją (przesiewową)	n/d

Wymagane zasoby: jak duże jest zapotrzebowanie na zasoby (koszty)?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże koszty <input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowane koszty <input type="checkbox"/> Znikome koszty/oszczędność <input type="checkbox"/> Umiarkowana oszczędność <input type="checkbox"/> Duża oszczędność <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Badania przesiewowe w kierunku PAH w SSc są wyraźnie określone dla określonej populacji (np. DETECT, Coghlan i wsp. [232]), a ich koszty są umiarkowane. Istnieją inne programy przesiewowe, w których algorytm testowania jest również jasno określony [229, 240]. Jednak obecnie nie ma dostępnych danych na temat kosztu strategii dla badań przesiewowych i wczesnego wykrywania PAH w SSc w ciągu całego życia. Co ważne, dane dotyczące optymalnego odstępu między badaniami przesiewowymi w kierunku PAH w SSc nie są znane. Biorąc pod uwagę, że istnieją czynniki ryzyka rozwoju PAH, toczy się dyskusja, czy podejście do badań przesiewowych powinno opierać się na ocenie czynników ryzyka PAH [236]. Zaowocowało to podejściem uwzględniającym wykorzystanie czynników ryzyka w celu ułatwienia późniejszego wdrażania strategii badawczych/przesiewowych w kierunku PAH w SSc. Semalulu i wsp. zaproponowali prosty model prognostyczny integrujący objawy, DLCO i NT-proBNP, identyfikujący osoby z bardzo niskim prawdopodobieństwem PAH, które potencjalnie mogłyby zrezygnować z dalszych specyficznych badań w kierunku PAH [241]. Niedawna metaanaliza wykorzystania wideokapilaroskopii wykazała, że zmniejszenie gęstości naczyń włosowatych lub progresja do ciężkiego aktywnego/późnego wzoru zajęcia naczyń jest również czynnikiem ryzyka PAH; jednak użyteczność kliniczna włączenia tego do obecnych algorytmów nie została oceniona [242]. Inni badacze zidentyfikowali biomarkery angiogenne i zapalne, chemokiny, mikroRNA i chemokiny, które mogą potencjalnie pomóc w podejmowaniu decyzji dotyczących czasu wykonywania późniejszych badań przesiewowych, chociaż dane są ograniczone, a wyniki mają charakter eksploracyjny [243]. W przypadku pacjentów spełniających kryteria wykonania RHC po nieinwazyjnym badaniu przesiewowym oceniono również dodatkowe nieinwazyjne testy w celu uściślenia potrzeby wykonania RHC. Santaniello i wsp. wykonali CPET u pacjentów zidentyfikowanych na podstawie schematu badań przesiewowych DETECT [244]. Postulowali, że określenie nachylenia VE/VCO₂ u pacjentów DETECT-dodatnich może zmniejszyć potrzebę inwazyjnych procedur, takich jak RHC. Hagger i wsp. oraz Rajaram i wsp. ocenili wynik rezonansu magnetycznego (MRI) u pacjentów z SSc i CTD i wykazali, że MRI nie może wykluczyć pacjentów z SSc-PAH, ale może zidentyfikować pacjentów z niskim ryzykiem zgonu [245, 246]. Nie ma jednak dostępnej ekonomicznej analizy kosztów wdrożenia któregośkolwiek z tych podejść w ścieżce diagnostycznej. Podsumowując, zasoby potrzebne do przesiewowego badania w kierunku PAH w SSc i ułatwienia wczesnego wykrywania zależą od nadrzędnego podejścia i częstotliwości, z jaką badania są przeprowadzane. Ocena aktualnych dowodów przemawia za zastosowaniem DETECT dla określonej kohorty pacjentów z SSc i podejściem opartym na pragmatycznej corocznej ocenie ryzyka PAH w SSc dla pacjentów niekwalifikujących się do badań przesiewowych lub tych, którzy zostali poddani badaniom przesiewowym i nie wymagają dalszych badań w kierunku PAH</p>	n/d

Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby: jaka jest jakość dowodu dotyczącego zapotrzebowania na zasoby (kosztów)?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska <input type="checkbox"/> Niska <input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	<p>Ograniczone opublikowane dane dotyczące kosztów badań przesiewowych i szacunkowych kosztów wydają się zachowawcze [235]. Koszty testów będą się różnić w zależności od instytucji; jednak zalecenia dotyczące badań umożliwiają instytucjom oszacowanie kosztów wdrożenia programu badań przesiewowych dla pacjentów z SSc. Pomimo braku badań na dużą skalę, proponowane schematy badań przesiewowych pozwalają na oszacowanie skutków ekonomicznych (patrz sekcja powyżej)</p>	n/d

Opłacalność: czy opłacalność interwencji przemawia na korzyść interwencji czy grupy kontrolnej?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją <input checked="" type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	Ograniczone opublikowane dane dotyczące kosztów badań przesiewowych i szacunkowych kosztów wydają się zachowawcze [235]. Zużyte koszty będą się różnić w zależności od metody selekcji. Uważa się, że nie ma danych na temat opłacalności badań przesiewowych lub ich zaniechania w kierunku PAH w SSc. Biorąc pod uwagę obecne podejście, jest to mało prawdopodobne, aby przeprowadzono prospektywne badanie oceniające ekonomiczny wpływ badań przesiewowych w porównaniu z brakiem badań przesiewowych w kierunku PAH w SSc. Istnieje jednak możliwość porównania opłacalności różnych podejść lub modelowania kosztów badań przesiewowych w kierunku PAH w SSc	n/d
Równość: jaki byłby wpływ na równość w zdrowiu?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Zmalałaby <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie zmalałaby <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie nie ma wpływu <input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie wzrosłaby <input type="checkbox"/> Wzrosłaby <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Biorąc pod uwagę, że osoby znajdujące się w niekorzystnej sytuacji społecznej i ekonomicznej mogą opóźniać poszukiwanie opieki medycznej, badania przesiewowe i wczesne wykrywanie na poziomie populacji pacjentów z SSc prawdopodobnie zwiększą równość w zdrowiu	n/d
Dopuszczalność: czy interwencja jest akceptowalna dla kluczowych interesariuszy?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Biorąc pod uwagę wysoką częstość występowania PAH, jego wpływ na rokowanie i dane wspierające rozpoznanie mniej nasilonej choroby (która wydaje się bardziej podatna na leczenie), badania przesiewowe w kierunku PAH u pacjentów z SSc są dobrze akceptowane w środowisku opieki zdrowotnej i zalecane przez towarzystwa naukowe [247] oraz przez uzgodnione oświadczenia społeczności międzynarodowej [248]. Badania przesiewowe są również popierane przez stowarzyszenia pacjentów, a wysoki odsetek zgłoszeń wśród pacjentów odzwierciedla, że podejście to jest ogólnie akceptowalne. Brytyjska organizacja charytatywna <i>Scleroderma and Raynaud's UK</i> (SRUK) zauważa, że „coroczne badania są niezbędne do monitorowania postępu twardziny i jest to coś, do czego masz prawo jako pacjent” oraz „jeśli którykolwiek z tych testów nie jest wykonywany, a uważasz, że powinien być, powiedz swojemu lekarzowi...” https://www.sruk.co.uk/scleroderma/annual-tests-scleroderma/	n/d
Wykonalność: czy interwencja jest możliwa do wdrożenia?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Tak. Opublikowane dowody z wielu krajów potwierdzają, że badania przesiewowe z wykorzystaniem wielu różnych podejść są możliwe do wdrożenia w rzeczywistych warunkach (tj. poza kontekstem badania klinicznego) [233, 235, 236, 241]	n/d

PODSUMOWANIE OPINII

	Opinia						
Problem	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Dokładność testu	Bardzo niedokładny	Niedokładny	Dokładny	Bardzo dokładny	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Pożądane efekty	Trywialne	Małe	Umiarkowane	Duże	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Niepożądane efekty	Duże	Umiarkowane	Małe	Trywialne	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów dotyczących dokładności testu	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Jakość dowodów dotyczących efektów testu	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Jakość dowodów dotyczących wpływu na postępowanie	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Jakość dowodów dotyczących wpływu wyniku testu na postępowanie	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Pewność efektów	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Potrzeby pacjentów	Istotna niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności	Brak istotnej niepewności lub różnorodności	n/d	n/d	n/d
Bilans efektów	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Nie wiadomo
Wymagane zasoby	Duże koszty	Umiarkowane koszty	Znikome koszty/oszczędność	Umiarkowana oszczędność	Duża oszczędność	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Opłacalność	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Brak uwzględnionych badań
Równość	Zmalałyby	Prawdopodobnie zmalałyby	Prawdopodobnie nie ma wpływu	Prawdopodobnie wzrosłyby	Wzrosłyby	To zależy	Nie wiadomo
Dopuszczalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Wykonalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo

RODZAJ ZALECENIA

Stanowcze zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie dla interwencji lub porównania	Warunkowe zalecenie interwencji	Silne zalecenie interwencji
*	*	*	*	TAK

Tętniczne nadciśnienie płucne jest częstym zjawiskiem w SSc, a jego rozwój negatywnie wpływa na QoL. Dane potwierdzają silne zalecenie wykonywania badań przesiewowych w kierunku PAH u wybranych bezobjawowych pacjentów z SSc. Ocena ryzyka wystąpienia PAH jest również zalecana u pacjentów z SSc, którzy nie spełniają kryteriów dla przeprowadzenia badań przesiewowych u pacjentów bezobjawowych, w celu ułatwienia wczesnego wykrywania

WNIOSKI

Zalecenia

U dorosłych pacjentów z twardziną układową (SSc) z chorobą trwającą >3 lata, FVC \geq 40% i DLCO <60%, algorytm DETECT jest zalecany do identyfikacji bezobjawowych pacjentów z PAH.

Klasa I, poziom B (kluczowe zalecenia poniżej [232])

U chorych na SSc zaleca się coroczną ocenę ryzyka wystąpienia PAH.

Klasa I, poziom B (kluczowe zalecenia poniżej [240, 241, 249])

W SSc należy ocenić ryzyko PAH, aby zdecydować o potrzebie dalszych badań.

Klasa IIa, poziom B (kluczowe zalecenia poniżej [241])

W SSc ocena ryzyka PAH powinna opierać się na ocenie duszności w połączeniu z echokardiogramem lub badaniem czynnościowym płuc i NT-proBNP.

Klasa IIa, poziom B (kluczowe zalecenia poniżej [229, 233])

Szpitala zajmujące się pacjentami z SSc powinny posiadać procedury zmniejszające ryzyko wystąpienia PAH w oparciu o dostępność lokalnych badań.

Klasa IIa, poziom C (kluczowe zalecenia poniżej^a)

Echokardiografia wysiłkowa, CPET lub cMRI mogą być wykorzystane do podjęcia decyzji o wykonaniu RHC u objawowych pacjentów z SSc.

Klasa IIb, poziom C (kluczowe zalecenia poniżej [244, 245])

Uzasadnienie

Silne zalecenie badań przesiewowych w kierunku PAH w SSc

Częstość występowania PAH w SSc jest wysoka (5–19%) i jest główną przyczyną śmierci z powodu zajęcia narządów związanym z SSc. Badania przesiewowe bezobjawowych pacjentów i wczesne wykrycie PAH u tych, którzy w przeciwnym razie nie szukaliby porady lekarskiej, mają zastosowanie praktyczne, wykrywają mniej nasiloną hemodynamicznie chorobę i, w porównaniu z równoczesnymi kohortami nieobjętymi badaniami przesiewowymi, wiążą się z poprawą przeżywalności. Badania przesiewowe w kierunku PAH są popierane przez organizacje wspierające osoby dotknięte PAH-SSc. Terapie PAH są dostępne, niedrogie i zapobiegają pogorszeniu stanu klinicznego. Obecne wyzwania dotyczą udoskonalenia strategii w celu: I) oceny ryzyka wystąpienia PAH; II) ustalenia optymalnej częstotliwości przeprowadzania badań przesiewowych; III) zmniejszenia potrzeby wykonywania inwazyjnych badań za pomocą RHC w celu potwierdzenia lub odrzucenia diagnozy PAH; oraz IV) poprawienia opłacalności i akceptowalności dla pacjentów

Zobacz tekst; kluczowe odniesienia dla każdego zalecenia są wyróżnione poniżej

^aNa podstawie opinii ekspertów

Rozważania dotyczące podgrup

U dorosłych pacjentów z SSc z chorobą trwającą >3 lata, FVC \geq 40% i DLCO <60%, algorytm DETECT jest zalecany do identyfikacji bezobjawowych pacjentów z PAH

Uwagi dotyczące implementacji

Aby ułatwić badania przesiewowe w kierunku PAH w SSc, szpitale zajmujące się pacjentami z SSc powinny posiadać procedury ułatwiające ocenę PAH

Monitorowanie i ocena

Ośrodki reumatologiczne powinny przeprowadzać regularne audyty badań przesiewowych i wczesnego wykrywania pacjentów z SSc

Priorytety badawcze

Ocena wpływu ekonomicznego, akceptowalności przez pacjentów schematów badań przesiewowych oraz podejść do wczesnego wykrywania PAH u pacjentów z SSc

Lepsza identyfikacja pacjentów z niskim i wysokim ryzykiem rozwoju PAH przy użyciu nowych biomarkerów i metod

Zrozumienie akceptowalności i barier u pacjentów i pracowników służby zdrowia w badaniach przesiewowych i wczesnym wykrywaniu PAH w SSc. Lepsze zrozumienie częstości występowania PAH w chorobach tkanki łącznej innych niż SSc oraz sposobów poprawy wczesnego wykrywania PAH u tych pacjentów

16.7. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 4**Tabela S15.** Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 4**PYTANIE 4. (NARRACYJNE)**

Czy w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym należy stosować strategię stratyfikacji ryzyka?	
Populacja	Dorośli (w wieku ≥ 18 lat) pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP)
Interwencja	Instrumenty stratyfikacji ryzyka (SPAHR/COMPERA, skala inwazyjna oraz nieinwazyjna według FPHR i oparte na REVEAL). Pytanie kluczowe 4 — Czy do kierowania leczeniem pacjentów z PAH należy stosować strategię stratyfikacji ryzyka? (Wybrane instrumenty stratyfikacji ryzyka to skala inwazyjna oraz nieinwazyjna według FPHR, SPAHR/COMPERA i punktacje oparte na REVEAL (REVEAL, REVEAL 2.0, REVEAL Lite 2))
Cel testu	Ocena przydatności stratyfikacji ryzyka
Rola testu	Kierowanie leczeniem PAH
Związane z tym formy leczenia	Leczenie PAH, ukierunkowane na szlaki endoteliny, tlenku azotu i prostacykliny.
Przewidywane wyniki	n/d
Warunki	n/d
Perspektywa	n/d
Tło	n/d
Podgrupy	n/d
Konflikt interesów	n/d

OPRACOWANIE

Problem: czy problem jest kwestią priorytetową?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Zgodnie z wytycznymi ESC/ERS dotyczącymi PH z 2015 r. nie ma jednego parametru, który dostarczałby odpowiednich informacji prognostycznych w PAH [247, 250]. Wieloparametryczna stratyfikacja ryzyka jest ściśle związana ze śmiertelnością i dostarcza informacji prognostycznych.	n/d
Dokładność testu: jak dokładny jest test? (Jak dokładna jest stratyfikacja ryzyka?)		
Opinia (statystyka zgodności)	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niedokładny ($\leq 0,5$) <input type="checkbox"/> Niedokładny (0,51–0,6) <input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowanie dokładny (0,61–0,8) <input type="checkbox"/> Dokładny (0,81–0,9) <input type="checkbox"/> Bardzo dokładny ($> 0,9$) <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	W zależności od zastosowanej strategii stratyfikacji ryzyka, statystyki zgodności dla szacunkowego 1-rocznego przeżycia wahały się od 0,62 do 0,76 [251], oraz dla przeżycia > 5 lat bez przeszczepu między 0,56–0,70 [252]	Wążenie parametrów Inwazyjne vs. nieinwazyjne oraz modyfikowalne vs. niemodyfikowalne Dodatkowe zmienne do przyszłego udoskonalenia stratyfikacji ryzyka i prognozowania (echokardiografia/cMRI, CPET, markery biochemiczne i miary efektów zgłaszane przez pacjentów)
Pożądane efekty: jak duże są oczekiwane pożądane efekty? (Jakie są zalety stratyfikacji ryzyka?)		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Trywialne <input type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input checked="" type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	Stratyfikacje ryzyka zapewniają oszacowanie krótko- i długoterminowego wyniku leczenia [251, 253–257] Większość strategii oceny ryzyka jest wykonalna i elastyczna pod względem dostępnych/uwzględnionych parametrów	Chociaż strategie są nieco elastyczne, ich dokładność może się różnić w zależności od uwzględnionych/dostępnych zmiennych i wybranej strategii

Niepożądane efekty: jak znaczne są przewidywane niepożądane skutki? (Jakie są wady stratyfikacji ryzyka?)		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże	Może wymagać inwazyjnej oceny	Niektórzy pacjenci mogą nadal mieć zle
<input type="checkbox"/> Umiarkowane	Może wymagać wielu parametrów	rokowanie, pomimo niskiego profilu ryzyka,
<input type="checkbox"/> Małe	Konsensus w sprawie optymalnej kombinacji	w zależności od tego, jak długo prawa
<input checked="" type="checkbox"/> Trywialne	parametrów pozostaje niejasny	komora może wytrzymać wysokie ciśnienie
<input type="checkbox"/> To zależy	Duża grupa pośredniego ryzyka (obecnie	i opór w krążeniu płucnym
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo	podzielona na pośrednie-niskie i pośred-	Ocena ryzyka nie obejmuje obecnie miar
	nie-wysokie)	wyników zgłaszanych przez pacjentów
Jakość dowodów dotyczących dokładności testu: jaka jest ogólna jakość dowodów na dokładność testu? (Jakie są dowody na stratyfikację ryzyka w ocenie prognostycznej?)		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	Dowody oparte na dużych niezależnych	n/d
<input type="checkbox"/> Niska	badaniach retrospektywnych (potwier-	
<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowana	dzono i dostarczono statystyki zgodności)	
<input type="checkbox"/> Wysoka	[251–255, 258]. Brak badań prospektywnych	
<input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	sugeruje obniżenie jakości dowodów z wyso-	
	kiej do umiarkowanej	
Jakość dowodów dotyczących efektów testu: jaka jest ogólna jakość dowodów dotyczących krytycznych lub ważnych bezpośrednich korzyści, skutków ubocznych lub obciążenia związanego z przeprowadzeniem testu?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	n/d	n/d
<input type="checkbox"/> Niska		
<input type="checkbox"/> Umiarkowana		
<input type="checkbox"/> Wysoka		
<input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		
Jakość dowodów dotyczących wpływu na postępowanie: jaka jest ogólna jakość dowodów dotyczących wpływu na postępowanie kierowane wynikami testów? (Dowód na pytanie kluczowe 4?)		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	Chociaż kilka badań wykazało ścisły związek	Niska/umiarkowana ze względu na brak
<input checked="" type="checkbox"/> Niska	między stosowaniem leczenia PAH a zmianą	badania prospektywnych
<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowana	w ocenie ryzyka, potrzebne są badania pro-	
<input type="checkbox"/> Wysoka	spektywne [259–262]	
<input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		
Jakość dowodów dotyczących wpływu wyniku testu na postępowanie: jak pewny jest związek między wynikami testów a decyzjami dotyczącymi postępowania?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	n/d	n/d
<input type="checkbox"/> Niska		
<input type="checkbox"/> Umiarkowana		
<input type="checkbox"/> Wysoka		
<input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		
Pewność efektów: jaka jest ogólna jakość dowodów na efekty testu? (Jaka jest ogólna jakość dowodów potwierdzających skutki oceny ryzyka?)		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	Osiągnięcie statusu niskiego ryzyka jest zgod-	Niektórzy pacjenci mogą osiągnąć profil
<input type="checkbox"/> Niska	ne z doskonałym wynikiem, co przemawia za	niskiego ryzyka, ale nadal mogą mieć zle
<input type="checkbox"/> Umiarkowana	przyjęciem podejścia zorientowanego na cel	rokowanie
<input checked="" type="checkbox"/> Wysoka	[57, 259–261, 263]	
<input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		

Potrzeby pacjentów: czy istnieje istotna niepewność lub różnorodność co do tego, jak bardzo ludzie cenią główne efekty? (Co pacjenci mogą uważać za ważne i co myślą o wykorzystaniu stratyfikacji ryzyka do kierowania leczeniem. Założenia?)

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Istotna niepewność lub różnorodność	n/d	n/d
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie istotna niepewność lub różnorodność		
<input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności		
<input type="checkbox"/> Brak istotnej niepewności lub różnorodności		

Bilans efektów: czy bilans między efektami pożądanymi i niepożądanymi przemawia za interwencją czy grupą kontrolną? (Czy zalety/korzyści stratyfikacji przeważają nad wadami/ryzykiem?)

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną	Zobacz efekty pożądane i niepożądane wraz	n/d
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	z powiązanymi odnośnikami. W skrócie, zalety stratyfikacji ryzyka przeważają nad	
<input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	trywialnymi wadami	
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją		
<input checked="" type="checkbox"/> Przemawia za interwencją/stratyfikacją ryzyka		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Wymagane zasoby: jak duże jest zapotrzebowanie na zasoby (koszty)?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże koszty	n/d	Zależy to od zastosowanej strategii stratyfikacji ryzyka, a także stanu pacjenta
<input type="checkbox"/> Umiarkowane koszty		(chorzy z ciężkim PAH wymagają dokładniejszej oceny)
<input type="checkbox"/> Znikome koszty/oszczędność		
<input type="checkbox"/> Umiarkowana oszczędność		
<input type="checkbox"/> Duża oszczędność		
<input checked="" type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby: jaka jest jakość dowodu dotyczącego zapotrzebowania na zasoby (kosztów)?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	n/d	n/d
<input type="checkbox"/> Niska		
<input type="checkbox"/> Umiarkowana		
<input type="checkbox"/> Wysoka		
<input checked="" type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		

Opłacalność: czy opłacalność interwencji przemawia na korzyść interwencji czy grupy kontrolnej?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją <input type="checkbox"/> To zależy <input checked="" type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	n/d	n/d

Równość: jaki byłby wpływ na równość w zdrowiu? (Czy zastosowanie stratyfikacji ryzyka wpłynie na równość w zdrowiu?)		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Zmalałaby <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie zmalałaby <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie nie ma wpływu <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie wzrosłaby <input type="checkbox"/> Wzrosłaby <input checked="" type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	n/d	Równość zależy od kraju, w którym dokonuje się stratyfikacji ryzyka, a także od systemu opieki zdrowotnej, infrastruktury, ubezpieczeń itp.

Dopuszczalność: czy interwencja jest akceptowalna dla kluczowych interesariuszy? [Czy interwencja (ocena ryzyka) jest akceptowalna dla kluczowych interesariuszy (lekarzy, pacjentów)]?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	n/d	n/d

Wykonalność: czy interwencja jest możliwa do wdrożenia? (Czy dostępna jest infrastruktura lub wiele organizacji potrzebnych do wdrożenia stratyfikacji ryzyka lub pytanie kluczowe 4?)		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	n/d	<p>Większość parametrów można uzyskać za pomocą oceny klinicznej/obrazowania/RHC/badania krwi w momencie rozpoznania lub obserwacji, co zawiera parametry inwazyjne i nieinwazyjne</p> <p>Jednak w zależności od infrastruktury i kraju dostępność specjalistycznych ośrodków PH może mieć wpływ na ustalenie diagnozy i wdrożenie</p>

PODSUMOWANIE OPINII

Problem	Opinia						
	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Dokładność testu	Bardzo niedokładny	Niedokładny	Umiarkowanie dokładny	Dokładny	Bardzo dokładny	To zależy	Nie wiadomo
Pożądane efekty	Trywialne	Małe	Umiarkowane	Duże	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Niepożądane efekty	Duże	Umiarkowane	Małe	Trywialne	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów dotyczących dokładności testu	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Jakość dowodów dotyczących wpływu na postępowanie	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Pewność efektów	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Potrzeby pacjentów	Istotna niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności	Brak istotnej niepewności lub różnorodności	n/d	n/d	n/d
Bilans efektów	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Nie wiadomo
Wymagane zasoby	Duże koszty	Umiarkowane koszty	Znikome koszty / oszczędność	Umiarkowana oszczędność	Duża oszczędność	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Opłacalność	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Brak uwzględnionych badań
Równość	Zmalałaby	Prawdopodobnie zmalałaby	Prawdopodobnie nie ma wpływu	Prawdopodobnie wzrosłaby	Wzrosłaby	To zależy	Nie wiadomo
Dopuszczalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Wykonalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo

WNIOSKI

Zalecenia

Zaleca się ocenę ciężkości choroby u pacjentów z PAH za pomocą panelu danych pochodzących z oceny klinicznej, prób wysiłkowych, markerów biochemicznych oraz ocen echokardiograficznych i hemodynamicznych

Zaleca się regularne kontrole pacjentów z PAH w zależności od ich stabilności, potrzeb, kategorii ryzyka, danych demograficznych i chorób współistniejących

Osiągnięcie i utrzymanie profilu niskiego ryzyka przy zoptymalizowanej terapii medycznej jest zalecanym celem leczenia pacjentów z PAH

Osiągnięcie i utrzymanie profilu średniego ryzyka przy zoptymalizowanej terapii medycznej jest uważane za stan nieodpowiedni dla większości pacjentów z PAH

Uzasadnienie

Patrz pełny dokument i piśmiennictwo w rozdziale 6.2.5: Kompleksowa ocena prognostyczna i ocena ryzyka w PAH oraz tabela 16 (zalecenia dotyczące oceny ciężkości PAH i stanu klinicznego podczas leczenia), w której przedstawiono proponowane zmiany

Rozważania dotyczące podgrup

Uwagi dotyczące implementacji

Monitorowanie i ocena

Priorytety badawcze

Przyszłe kierunki

Rozważenie dalszej substratyfikacji grupy pośredniego ryzyka na pośrednie-niskie i pośrednie-wysokie

16.8. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 5

Tabela S16. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 5

PYTANIE 5. (NARRACYJNE)

Czy leki dopuszczone do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego powinny być stosowane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym spowodowanym chorobami lewej części serca?

Populacja	Nadciśnienie płucne związane z chorobą lewego serca (HFpEF, HFrEF i wada zastawkowa serca)
Interwencja	Leki zatwierdzone do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (ERA: ambrysentan, bosentan, macytentan; PDE5i: sildenafil, tadalafil; rozpuszczalna cykloza guanylanowa: riociguat)
Porównanie	Dla RCT: placebo (standard opieki) Dla rejestrów: brak aktywnego porównania
Główne rezultaty	Zdarzenia kliniczne (zgon, hospitalizacja, nasilenie HF); wydolność wysiłkowa (6MWT, CPET); hemodynamika (PVR, CO, mPAP); objawy i jakość życia; działania niepożądane wywołane lekami

OPRACOWANIE

Problem: czy problem jest kwestią priorytetową?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie		n/d
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input checked="" type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Pożądane efekty: jak duże są oczekiwane pożądane efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Trywialne <input type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Pięć z siedmiu RCT nie osiągnęło głównego punktu końcowego poprawy parametrów hemodynamicznych (mPAP, PVR), wydolności wysiłkowej (6MWT) ani zmniejszenia częstości zdarzeń klinicznych [205, 206, 266–269]. Dwa małe jednoosrodkowe badania dotyczące sylденаfilu sugerowały korzyści w przypadku HFrEF i HFpEF. Nastąpiła poprawa wydolności wysiłkowej i parametrów hemodynamicznych, której nie potwierdzono w dużych RCT [206, 266]</p>	<p>Kilka metaanaliz dostępnych RCT wykazało, że nie było korzyści w żadnym z wyników objętych zainteresowaniem (PVR, 6MWT), a widoczna była tendencja do zwiększonej częstości zdarzeń w grupie aktywnej [271, 272]. Dane z rejestrów były sprzeczne i sugerowały, że korzyści z interwencji są niepewne, z gorszą odpowiedzią u pacjentów z PH spowodowanym LHD w porównaniu z PAH, gdy stosowane są leki zatwierdzone do leczenia PAH [217]</p>
Niepożądane efekty: jak znaczne są przewidywane niepożądane skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Trywialne <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Badania z ERA (bosentanem lub macytentanem) prowadziły do wczesnego zdarzenia niepożądanego w postaci retencji płynów [267–269]. Badanie z bosentanem w HFpEF zostało przerwane po tym, jak analiza w trakcie badania wykazała lepszą odpowiedź w grupie placebo [269]. Badanie dotyczące syldenafilu u pacjentów z PH związanym z wadami zastawkowymi serca wykazało, że pacjenci z grupy aktywnej rzadziej osiągnęli pierwszorzędowny złożony punkt końcowy poprawy. W tym badaniu zaobserwowano zwiększoną częstość pogorszenia stanu klinicznego w grupie z syldenofilem [270]</p>	<p>Jedna metaanaliza dostępnych RCT sugerowała trend dotyczący ryzyka pogorszenia stanu klinicznego (zgon, hospitalizacje) w aktywnych grupach [272]</p>
Jakość dowodów: jaka jest ogólna jakość dowodów na skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska <input type="checkbox"/> Niska <input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	<p>Zgłoszone dowody opierają się na analizie dostępnych RCT z następującymi składowymi: bosentan (jedno badanie [268]), macytentan (jedno badanie [267]), riociguat (jedno badanie [273]) i syldenafil (cztery badania [205, 206, 266, 270])</p>	<p>Dodatkowych dowodów dostarczają otwarte rejestry [217], jednoosrodkowe analizy retrospektywne i cztery metaanalizy [216, 274]</p>
Potrzeby pacjentów: czy istnieje istotna niepewność lub różnorodność co do tego, jak bardzo ludzie cenią główne efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Istotna niepewność lub różnorodność <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie istotna niepewność lub różnorodność <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności <input type="checkbox"/> Brak istotnej niepewności lub różnorodności	<p>Istnieje znaczna zmienność oceny głównego wyniku, ponieważ większość badań nie osiągnęła swojego pierwszorzędownego punktu końcowego, a dwa były związane z gorszym wynikiem w grupie aktywnej w porównaniu z placebo</p> <p>Powodów wyjaśniających tę zmienność jest wiele, w tym niejednorodność populacji, różne punkty końcowe i wielkość próby badawczej</p>	<p>n/d</p>

Bilans efektów: czy bilans między efektami pożądanymi i niepożądanymi przemawia za interwencją czy grupą kontrolną?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną	Na podstawie powyższej analizy równowaga pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi skutkami jest na korzyść środka porównawczego (tj. placebo oprócz standardowego leczenia choroby podstawowej)	n/d
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Wymagane zasoby: jak duże jest zapotrzebowanie na zasoby (koszty)?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże koszty	Nie ma dostępnej analizy opłacalności	Brak globalnych korzyści, tendencja do zwiększonego ryzyka hospitalizacji, leczenie skutków ubocznych i koszt leków dopuszczonych do leczenia PAH wiążą się z większą mobilizacją środków w porównaniu ze standardem opieki
<input type="checkbox"/> Umiarkowane koszty		
<input type="checkbox"/> Znikome koszty/oszczędność		
<input type="checkbox"/> Umiarkowana oszczędność		
<input type="checkbox"/> Duża oszczędność		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input checked="" type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby: jaka jest jakość dowodu dotyczącego zapotrzebowania na zasoby (kosztów)?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	Patrz wyżej	n/d
<input type="checkbox"/> Niska		
<input type="checkbox"/> Umiarkowana		
<input type="checkbox"/> Wysoka		
<input checked="" type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		

Opłacalność: czy opłacalność interwencji przemawia na korzyść interwencji czy grupy kontrolnej?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną	Patrz wyżej	Pomimo braku formalnej analizy opłacalności, bilans stosowania terapii zatwierdzonych do leczenia PAH w tym kontekście jest ujemny (na korzyść grupy kontrolnej)
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input checked="" type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		

Równość: jaki byłby wpływ na równość w zdrowiu?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Zmalałaby	Patrz wyżej	n/d
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie zmalałaby		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie nie ma wpływu		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie wzrosłaby		
<input type="checkbox"/> Wzrosłaby		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input checked="" type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Dopuszczalność: czy interwencja jest akceptowalna dla kluczowych interesariuszy?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Nie	Z wyżej wymienionych powodów interwencja jest nie do przyjęcia dla kluczowych interesariuszy	n/d
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		
Wykonalność: czy interwencja jest możliwa do wdrożenia?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Nie	Na tym etapie wiedzy interwencja jest niewykonalna	n/d
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

PODSUMOWANIE OPINII

Problem	Opinia						
	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Pożądane efekty	Trywialne	Małe	Umiarkowane	Duże	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Niepożądane efekty	Duże	Umiarkowane	Małe	Trywialne	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Potrzeby pacjentów	Istotna niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności	Brak istotnej niepewności lub różnorodności	n/d	n/d	n/d
Bilans efektów	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Nie wiadomo
Wymagane zasoby	Duże koszty	Umiarkowane koszty	Znikome koszty/oszczędność	Umiarkowana oszczędność	Duża oszczędność	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Opłacalność	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Brak uwzględnionych badań
Równość	Zmalałyby	Prawdopodobnie zmalałyby	Prawdopodobnie nie ma wpływu	Prawdopodobnie wzrosłyby	Wzrosłyby	To zależy	Nie wiadomo
Dopuszczalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Wykonalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo

RODZAJ ZALECENIA

Stanowcze zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie przeciwko interwencji	Warunkowe zalecenie dla interwencji lub porównania	Warunkowe zalecenie interwencji	Silne zalecenie interwencji
TAK	*	*	*	*

WNIOSKI

Zalecenia

Leki dopuszczone w leczeniu PAH nie są zalecane do stosowania w nadciśnieniu płucnym związanym z chorobą lewej części serca (klasa zaleceń III — poziom wiarygodności A)

Uzasadnienie

Analiza dostępnych danych nie wskazuje na jednoznaczną korzyść z interwencji, co pojawiło się również w metaanalizie. Ponadto zidentyfikowano poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa w przypadku stosowania ERA u pacjentów z niewydolnością serca (HFpEF i HFrEF, z PH lub bez PH) oraz w przypadku stosowania syldenafilu u pacjentów z utrzymującym się PH po korekcji wad zastawkowych serca

Rozważania dotyczące podgrup

Nie dotyczy

Uwagi dotyczące implementacji

Nie dotyczy

Monitorowanie i ocena

Nie dotyczy

Priorytety badawcze

Nie ma wątpliwości, że nie należy rezygnować z leczenia PH związanego z LHD; należy jednak wziąć pod uwagę kilka kwestii: lepsza identyfikacja mechanizmów chorobowych i szlaków prowadzących do PH związanego z LHD pomogłaby w zróżnicowaniu odpowiednich celów badań. Priorytetem powinno być ujednoczenie badanych populacji i fenotypów PH, na przykład: pacjenci z CpcPH, podwyższonym PVR (tj. >5 WU) z nieznacznie podwyższonym PAWP (tj. 15–25 mm Hg), dysfunkcją RV lub innymi markerami ciężkości choroby byłaby populacją cieszącą się dużym zainteresowaniem

Identyfikacja odpowiedniego punktu końcowego i wykładników wyników, specyficznych dla każdego etapu opracowywania leku, jest wysoce pożądana

16.9. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 6

Tabela S17. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 6

PYTANIE 6. (NARRACYJNE)

Czy leki dopuszczone do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego powinny być stosowane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (Wybrane leki to ERA, PDE5i, stymulatory cyklicznej guanylanowej, pochodne prostacykliny, agoniści receptora prostacykliny)?	
Populacja	Pacjenci z nadciśnieniem płucnym (PH) związanym z POChP
Interwencja	Leki zatwierdzone do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) (tj. ERA, PDE5i, stymulatory cyklicznej guanylanowej, pochodne prostacykliny i agoniści receptora prostacykliny)
Porównanie	Placebo lub brak stosowania leków dopuszczonych do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)
Główne rezultaty	Przeżycie, hospitalizacja, pogorszenie stanu klinicznego, wydolność wysiłkowa, echokardiografia, mPAP, PVR, NT-proBNP, PaO ₂ , PaCO ₂ , saturacja krwi tętniczej tlenem, zapotrzebowanie na tlen i bezpieczeństwo
Warunki	Specjalistyczne centra leczenia PH
Perspektywa	n/d
Tło	Leki zatwierdzone do PAH są czasami stosowane w leczeniu pacjentów z PH związanym z POChP, chociaż ani bezpieczeństwo, ani skuteczność tego postępowania nie są w pełni znane
Konflikt interesów	n/d

OPRACOWANIE

Problem: czy problem jest kwestią priorytetową?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	Duża potrzeba medyczna (tj. wysoka częstość występowania PH-POChP) Zwiększone obciążenie objawami i ryzyko zgonu wraz z rozwojem PH u pacjentów z POChP Szczególnie wysokie ryzyko zgonu u chorych na POChP, którzy rozwinęli ciężkie PH (PVR >5 WU) [275]	n/d
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input checked="" type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		
Pożądane efekty: jak duże są oczekiwane pożądane efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Trywialne	Poprawa PVR o -1,4 WU po 16 tygodniach w małym (n = 28) RCT z syldenafilem u pacjentów z POChP i PH potwierdzonym RHC [276]	Niewystarczające dane do oceny wpływu terapii stosowanej w PAH na wydolność wysiłkową, QoL i przeżycie u pacjentów z PH-POChP
<input checked="" type="checkbox"/> Małe		
<input type="checkbox"/> Umiarkowane		
<input type="checkbox"/> Duże		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		
Niepożądane efekty: jak znaczne są przewidywane niepożądane skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże	Niewystarczające dowody, aby ocenić ryzyko i działania niepożądane leków stosowanych w PAH u pacjentów z PH-POChP	n/d
<input type="checkbox"/> Umiarkowane		
<input type="checkbox"/> Małe		
<input type="checkbox"/> Trywialne		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input checked="" type="checkbox"/> Nie wiadomo		
Jakość dowodów: jaka jest ogólna jakość dowodów na skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Bardzo niska	Bardzo mało RCT, mała liczba pacjentów i krótkie okresy obserwacji	Dodatkowe przesłanki z rejestrów wskazujące na możliwość poprawy klinicznej i lepszego przeżycia u pacjentów z POChP i ciężkim PH, ale niepotwierdzone w RCT [277]
<input type="checkbox"/> Niska		
<input type="checkbox"/> Umiarkowana		
<input type="checkbox"/> Wysoka		
<input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		
Potrzeby pacjentów: czy istnieje istotna niepewność lub różnorodność co do tego, jak bardzo ludzie cenią główne efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Istotna niepewność lub różnorodność	Pacjenci z POChP i PH potwierdzonym RHC mogą odnieść większe korzyści ze stosowania leków stosowanych w PAH niż ci, u których podejrzenie PH wysunięto na podstawie badania echokardiograficznego	n/d
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie istotna niepewność lub różnorodność		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności		
<input type="checkbox"/> Brak istotnej niepewności lub różnorodności		

Bilans efektów: czy bilans między efektami pożądanymi i niepożądanymi przemawia za interwencją czy grupą kontrolną?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną	Bilans efektów jest niezny	n/d
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input checked="" type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Dopuszczalność: czy interwencja jest akceptowalna dla kluczowych interesariuszy?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	Dane rejestrowe sugerują, że lekarze stosują leki stosowane w PAH u wybranych chorych na POChP i PH, głównie u osób z ciężkim PH. Leki stosowane w PAH nie są obecnie zatwierdzone ani refundowane w leczeniu PH-POChP.	n/d
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input type="checkbox"/> Tak		
<input checked="" type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Wykonalność: czy interwencja jest możliwa do wdrożenia?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	n/d	n/d
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input checked="" type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

PODSUMOWANIE OPINII

	Opinia						
Problem	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Pożądane efekty	Trywialne	Małe	Umiarkowane	Duże	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Niepożądane efekty	Duże	Umiarkowane	Małe	Trywialne	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Potrzeby pacjentów	Istotna niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności	Brak istotnej niepewności lub różnorodności	n/d	n/d	n/d
Bilans efektów	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Nie wiadomo
Dopuszczalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Wykonalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo

RODZAJ ZALECENIA

Stanowcze zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie przeciwko interwencji	Warunkowe zalecenie dla interwencji lub porównania	Warunkowe zalecenie interwencji	Silne zalecenie interwencji
*	*	TAK	*	*

WNIOSKI

Zalecenia

Nie zaleca się stosowania leków dopuszczonych do leczenia PAH u chorych na POChP i PH

Uzasadnienie

Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać stosowanie leków zatwierdzonych do leczenia PAH u pacjentów z POChP i PH. Bezpieczeństwo, tolerancja i skuteczność leków stosowanych w PAH u pacjentów z PH-POChP są nieznanne

Rozważania dotyczące podgrup

Dane rejestrowe wskazują na prawdopodobieństwo, że wybrani pacjenci z POChP i ciężkim PH (PVR >5 WU) mogą odnieść korzyść ze stosowania leków celowanych stosowanych w PH, ale nie zostało to jeszcze potwierdzone w prospektywnych badaniach klinicznych

Uwagi dotyczące implementacji

Wdrożenie leczenia byłoby wykonalne pod warunkiem, że solidne dane potwierdzą jego bezpieczeństwo i skuteczność

Monitorowanie i ocena

Zobacz priorytety badawcze poniżej

Priorytety badawcze

Ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności leków dedykowanych PAH u pacjentów z POChP i ciężkim PH, zgodnie z definicją PVR >5 WU. Stosując podejście etapowe, leki stosowane w PAH, które okazały się bezpieczne i skuteczne u pacjentów z POChP i ciężkim PH, powinny być oceniane u pacjentów z POChP i łagodniejszym PH

16.10. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 7

Tabela S18. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 7

PYTANIE 7. (NARRACYJNE)

Czy leki dopuszczone do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego powinny być stosowane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc (wybrane leki to ERA, PDE5i, stymulatory cykazy guanylowej, pochodne prostacykliny, agoniści receptora prostacykliny)?

Populacja	Pacjenci z nadciśnieniem płucnym (PH) związanym zILD; ILD ograniczona do najczęstszych idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc (IIP) (tj. IPF i niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc związanego z włóknieniem płuc)
Interwencja	Leki zatwierdzone do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) (tj. ERA, PDE5i, stymulatory cykazy guanylowej, pochodne prostacykliny i agoniści receptora prostacykliny)
Porównanie	Placebo lub brak stosowania leków dopuszczonych do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)
Główne rezultaty	Przeżycie, hospitalizacja, pogorszenie stanu klinicznego, wydolność wysiłkowa, echokardiografia, mPAP, PVR, NT-proBNP, PaO ₂ , PaCO ₂ , saturacja krwi tętniczej tlenem, zapotrzebowanie na tlen i bezpieczeństwo
Warunki	Specjalistyczne centra leczenia PH
Perspektywa	n/d
Tło	Leki zatwierdzone do PAH są czasami stosowane w leczeniu pacjentów z PH związanym zILD, chociaż ani bezpieczeństwo, ani skuteczność tego postępowania nie są w pełni znane
Konflikt interesów	n/d

OPRACOWANIE

Problem: czy problem jest kwestią priorytetową?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Raczej nie <input type="checkbox"/> Raczej tak <input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Duża potrzeba medyczna (tj. wysoka częstość występowania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc)</p> <p>Zwiększone obciążenie objawami i ryzyko zgonu wraz z rozwojem PH u pacjentów z ILD</p> <p>Szczególnie wysokie ryzyko zgonu u pacjentów z ILD, którzy rozwinęli ciężkie PH (PVR >5 WU)</p>	n/d
Pożądane efekty: jak duże są oczekiwane pożądane efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Trywialne <input type="checkbox"/> Małe <input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowane <input type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>Skorygowana o placebo poprawa w zakresie w 6MWT o 31 m i mniejsza częstość występowania pogorszenia stanu klinicznego po 16 tygodniach leczenia treprostinilem wziewnym [278]</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów na bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ERA i PDE5i u pacjentów z PH-ILD</p>	Wpływ wziewnego treprostinilu na długoterminowe wyniki u pacjentów z PH-ILD jest niezny
Niepożądane efekty: jak znaczne są przewidywane niepożądane skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input type="checkbox"/> Małe <input type="checkbox"/> Trywialne <input checked="" type="checkbox"/> To zależy <input type="checkbox"/> Nie wiadomo	<p>We wspomnianym badaniu 16-tygodniowa terapia treprostinilem wziewnym nie wiązała się z większą liczbą zdarzeń niepożądanych lub częstszym przerwaniem leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż w grupie placebo</p> <p>U pacjentów z IIP i PH wystąpiły przesłanki sugerujące zwiększoną śmiertelność po zastosowaniu riociguatu [220]</p>	Niewystarczające dowody, aby ocenić ryzyko i działania niepożądane leków stosowanych w PAH u pacjentów z PH-ILD
Jakość dowodów: jaka jest ogólna jakość dowodów na skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska <input checked="" type="checkbox"/> Niska <input type="checkbox"/> Umiarkowana <input type="checkbox"/> Wysoka <input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań	<p>Pojedyncze, krótkoterminowe badanie z wziewnym treprostinilem u pacjentów z PH-ILD [278]. Nieistotna statystycznie przesłanka dotycząca śmiertelności w badaniu z riociguatem u pacjentów z IIP-PH [220].</p> <p>Niewystarczające dowody na stosowanie ERA i PDE5i u pacjentów z ILD-PH</p>	n/d
Potrzeby pacjentów: czy istnieje istotna niepewność lub różnorodność co do tego, jak bardzo ludzie cenią główne efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Istotna niepewność lub różnorodność <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie istotna niepewność lub różnorodność <input type="checkbox"/> Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności <input type="checkbox"/> Brak istotnej niepewności lub różnorodności	<p>Korzyści kliniczne (PRO, QoL, przeżycie) wynikające ze stosowania jakichkolwiek leków stosowanych w leczeniu PAH u pacjentów z PH-ILD są niezny</p>	n/d

Bilans efektów: czy bilans między efektami pożądanymi i niepożądanymi przemawia za interwencją czy grupą kontrolną?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną	Biorąc pod uwagę dostępne dowody, stosowanie wziewnego treprostinilu może mieć korzystny wpływ u pacjentów z PH-ILD W przypadku rycyguatu u pacjentów z PH-ILD dostępne dowody przemawiają za porównaniem (placebo) W przypadku wszystkich innych leków stosowanych w PAH bilans efektów u pacjentów z PH-ILD jest niezny	n/d
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją		
<input checked="" type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Dopuszczalność: czy interwencja jest akceptowalna dla kluczowych interesariuszy?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	Dane rejestrowe sugerują, że lekarze stosują leki stosowane w PAH u wybranych pacjentów z ILD i PH, głównie u tych z ciężkim PH. Leki stosowane w PAH nie są obecnie zatwierdzone ani refundowane w leczeniu PH-ILD	n/d
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input type="checkbox"/> Tak		
<input checked="" type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Wykonalność: czy interwencja jest możliwa do wdrożenia?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	n/d	n/d
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input checked="" type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

PODSUMOWANIE OPINII

	Opinia						
Problem	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Pożądane efekty	Trywialne	Małe	Umiarkowane	Duże	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Niepożądane efekty	Duże	Umiarkowane	Małe	Trywialne	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Potrzeby pacjentów	Istotna niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności	Brak istotnej niepewności lub różnorodności	n/d	n/d	n/d
Bilans efektów	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Nie wiadomo
Dopuszczalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Wykonalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo

RODZAJ ZALECENIA

Stanowcze zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie przeciwko interwencji	Warunkowe zalecenie dla interwencji lub porównania	Warunkowe zalecenie interwencji	Silne zalecenie interwencji
*	*	TAK	*	*

WNIOSKI

Zalecenia

Stosowanie wziewnego treprostinilu można rozważyć u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc, u których PH udokumentowano RHC. Riociguat nie jest zalecany u pacjentów z PH-ILD, ponieważ taka interwencja może wiązać się ze zwiększoną śmiertelnością. Inne leki stosowane w PAH nie są zalecane u pacjentów z PH-ILD ze względu na brak dowodów potwierdzających

Uzasadnienie

Jak powyżej

Rozważania dotyczące podgrup

Dane rejestrowe wskazują na prawdopodobieństwo, że wybrani pacjenci zILD i ciężkim PH (PVR >5 WU) mają szczególnie wysokie ryzyko zgonu i mogą odnieść korzyść ze stosowania leków celowanych stosowanych w PH, ale nie zostało to jeszcze potwierdzone w prospektywnych badaniach klinicznych

Uwagi dotyczące implementacji

Wdrożenie leczenia byłoby wykonalne pod warunkiem, że solidne dane potwierdzają jego bezpieczeństwo i skuteczność

Monitorowanie i ocena

Zobacz priorytety badawcze poniżej

Priorytety badawcze

Badania dotyczące stosowania leków stosowanych w leczeniu PAH u pacjentów z PH-ILD muszą zapewnić prawidłowe określenie fenotypu pacjentów; obejmuje to wykonanie RHC przy rekrutacji

Ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności leków stosowanych w PAH u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc i ciężkim PH, zgodnie z definicją PVR >5 WU

Stosując podejście etapowe, leki stosowane w PAH, które okazały się bezpieczne i skuteczne u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc i ciężkim PH, powinny być oceniane u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc i łagodniejszym PH

16.11. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 8

Tabela S19. Dowody uzasadniające wydanie decyzji w odniesieniu do kluczowego pytania narracyjnego nr 8

PYTANIE 8. (NARRACYJNE)

Czy u pacjentów z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym należy stosować balonową angioplastykę płucną czy leczenie farmakologiczne?	
Populacja	Pacjenci z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym
Interwencja	Balonowa angioplastyka płucna lub terapia lekowa
Porównanie	n/d
Główne rezultaty	Poprawa hemodynamiki krążenia płucnego, stanu funkcjonalnego, tolerancji wysiłku, biomarkerów i QoL
Warunki	n/d
Perspektywa	n/d
Tło	n/d
Konflikt interesów	n/d

OPRACOWANIE

Problem: czy problem jest kwestią priorytetową?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	n/d	n/d
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input checked="" type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Pożądane efekty: jak duże są oczekiwane pożądane efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Trywialne	Poprawiona hemodynamika krążenia płucnego, tolerancja wysiłku i biomarkery	n/d
<input type="checkbox"/> Małe		
<input type="checkbox"/> Umiarkowane		
<input type="checkbox"/> Duże		
<input checked="" type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Niepożądane efekty: jak znaczne są przewidywane niepożądane skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Duże	Szczególnie w przypadku BPA [279], ze względu na powikłania okołozabiegowe (częstość powikłań związanych z BPA jest zmniejszona, gdy pacjenci są wstępnie leczeni terapią farmakologiczną) [209]	n/d
<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowane		
<input type="checkbox"/> Małe		
<input type="checkbox"/> Trywialne		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Jakość dowodów: jaka jest ogólna jakość dowodów na skutki?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	Jedno- i wieloośrodkowe badania dotyczące BPA [280–288], trzy pozytywne RCT dotyczące leczenia farmakologicznego [289–291]	Patrz Tabela zaleceń 23.
<input type="checkbox"/> Niska		
<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowana		
<input type="checkbox"/> Wysoka		
<input type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		

Potrzeby pacjentów: czy istnieje istotna niepewność lub różnorodność co do tego, jak bardzo ludzie cenią główne efekty?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Istotna niepewność lub różnorodność	Terapia oparta na BPA poprawia parametry hemodynamiczne pacjentów, tolerancję wysiłku i jakość życia. Dane dotyczące długoterminowych wyników są ograniczone, ale sugerują poprawę przeżycia [280–288]. Terapia medyczna bez BPA poprawia hemodynamikę krążenia płucnego, tolerancję wysiłku i jakość życia [289–291]. Długoterminowe dane wskazują na poprawę przeżywalności [292]	n/d
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie istotna niepewność lub różnorodność		
<input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności		
<input type="checkbox"/> Brak istotnej niepewności lub różnorodności		

Bilans efektów: czy bilans między efektami pożądanymi i niepożądanymi przemawia za interwencją czy grupą kontrolną?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną	Większość badań opisuje korzyści z ograniczonymi powikłaniami (BPA) lub skutkami ubocznymi leków (terapia lekowa)	n/d
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją		
<input checked="" type="checkbox"/> Przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Wymagane zasoby: jak duże jest zapotrzebowanie na zasoby (koszty)?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input checked="" type="checkbox"/> Duże koszty	n/d	Stosowanie leków jest kosztowne, a procedury BPA wymagają pobytu w szpitalu (koszty zależne od kraju)
<input type="checkbox"/> Umiarkowane koszty		
<input type="checkbox"/> Znikome koszty/oszczędność		
<input type="checkbox"/> Umiarkowana oszczędność		
<input type="checkbox"/> Duża oszczędność		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby: jaka jest jakość dowodu dotyczącego zapotrzebowania na zasoby (kosztów)?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Bardzo niska	n/d	Nie przeprowadzono żadnych badań ekonomicznych, ale doświadczenia członków grupy zadaniowej sugerują ogólne korzyści ze stosowania BPA lub terapii lekowej
<input type="checkbox"/> Niska		
<input type="checkbox"/> Umiarkowana		
<input type="checkbox"/> Wysoka		
<input checked="" type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		

Opłacalność: czy opłacalność interwencji przemawia na korzyść interwencji czy grupy kontrolnej?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Przemawia za grupą kontrolną	Brak dowodów	n/d
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> Przemawia za interwencją		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input checked="" type="checkbox"/> Brak uwzględnionych badań		

Równość: jaki byłby wpływ na równość w zdrowiu?

Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Zmalałaby	n/d	BPA może być dostępne w krajach, w których terapia lekowa jest niedostępna
<input checked="" type="checkbox"/> Prawdopodobnie zmalałaby		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie nie ma wpływu		
<input type="checkbox"/> Prawdopodobnie wzrosłaby		
<input type="checkbox"/> Wzrosłaby		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

Dopuszczalność: czy interwencja jest akceptowalna dla kluczowych interesariuszy?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	Poprawa parametrów hemodynamicznych, wydolności wysiłkowej, QoL i przeżywalności	n/d
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input checked="" type="checkbox"/> Raczej tak		
<input type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		
Wykonalność: czy interwencja jest możliwa do wdrożenia?		
Opinia	Dowody badawcze	Dodatkowe uwagi
<input type="checkbox"/> Nie	n/d	Tylko dla specjalistycznych ośrodków zajmujących się leczeniem CTEPH
<input type="checkbox"/> Raczej nie		
<input type="checkbox"/> Raczej tak		
<input checked="" type="checkbox"/> Tak		
<input type="checkbox"/> To zależy		
<input type="checkbox"/> Nie wiadomo		

PODSUMOWANIE OPINII

	Opinia						
Problem	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Pożądane efekty	Trywialne	Małe	Umiarkowane	Duże	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Niepożądane efekty	Duże	Umiarkowane	Małe	Trywialne	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Potrzeby pacjentów	Istotna niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie niepewność lub różnorodność	Prawdopodobnie brak istotnej niepewności lub różnorodności	Brak istotnej niepewności lub różnorodności	n/d	n/d	n/d
Bilans efektów	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Nie wiadomo
Wymagane zasoby	Duże koszty	Umiarkowane koszty	Znikome koszty/oszczędność	Umiarkowana oszczędność	Duża oszczędność	To zależy	Nie wiadomo
Jakość dowodów na zapotrzebowanie na zasoby	Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	n/d	n/d	Brak uwzględnionych badań
Opłacalność	Przemawia za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za grupą kontrolną	Nie przemawia ani za interwencją, ani za grupą kontrolną	Prawdopodobnie przemawia za interwencją	Przemawia za interwencją	To zależy	Brak uwzględnionych badań
Równość	Zmalałaby	Prawdopodobnie zmalałaby	Prawdopodobnie nie ma wpływu	Prawdopodobnie wzrosłaby	Wzrosłaby	To zależy	Nie wiadomo
Dopuszczalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo
Wykonalność	Nie	Raczej nie	Raczej tak	Tak	n/d	To zależy	Nie wiadomo

RODZAJ ZALECENIA

Stanowcze zalecenie przeciw interwencji	Warunkowe zalecenie przeciwko interwencji	Warunkowe zalecenie dla interwencji lub porównania	Warunkowe zalecenie interwencji	Silne zalecenie interwencji
*	*	*	*	TAK

WNIOSKI

Zalecenia

Interwencyjna BPA jest zalecana u pacjentów, którzy są technicznie nieoperacyjni lub mają chorobę proksymalną, ale obserwuje się u nich niekorzystny stosunek ryzyka do zysku dla endarterektomii płucnej, pod warunkiem obecności dystalnych zwężeń możliwych do zaopatrzenia podczas BPA

Riocyguat jest zalecany u pacjentów objawowych z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po endarterektomii płucnej
Podskórny treprostinil można rozważyć u objawowych pacjentów, u których stwierdzono nieoperacyjne CTEPH lub przetrwałe/nawracające PH po endarterektomii płucnej

Stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi leków zatwierdzonych do leczenia PAH można rozważyć u pacjentów objawowych, u których rozpoznano nieoperacyjne CTEPH

Uzasadnienie

Dowody wskazują na poprawę hemodynamiki krążenia płucnego, wydolności wysiłkowej, biomarkerów, QoL i długoterminowego przeżycia

Rozważania dotyczące podgrup

Uwagi dotyczące implementacji

Monitorowanie i ocena

Priorytety badawcze

Istnieje potrzeba przeprowadzenia większej liczby RCT, ponieważ obecne dowody na stosowanie BPA opierają się głównie na retrospektywnych danych z jednego ośrodka

Piśmiennictwo

- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(4): 395–400, doi: [10.1016/j.jclinepi.2010.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.012), indexed in Pubmed: 21194891.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(4): 407–415, doi: [10.1016/j.jclinepi.2010.07.017](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017), indexed in Pubmed: 21247734.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(12): 1294–1302, doi: [10.1016/j.jclinepi.2011.03.017](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017), indexed in Pubmed: 21803546.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(12): 1303–1310, doi: [10.1016/j.jclinepi.2011.04.014](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014), indexed in Pubmed: 21802903.
- Guyatt GH, Oxman A, Kunz R, et al. GRADE guidelines: Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(12): 1283–1293, doi: [10.1016/j.jclinepi.2011.01.012](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012), indexed in Pubmed: 21839614.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016; 353(2): i2089, doi: [10.1136/bmj.i2089](https://doi.org/10.1136/bmj.i2089), indexed in Pubmed: 27365494.
- Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013; 66(7): 726–735, doi: [10.1016/j.jclinepi.2013.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.003), indexed in Pubmed: 23570745.
- Miravittles M, Tonia T, Rigau D, et al. New era for European Respiratory Society clinical practice guidelines: joining efficiency and high methodological standards. *Eur Respir J.* 2018; 51(3): 1800221, doi: [10.1183/13993003.00221-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00221-2018), indexed in Pubmed: 29519905.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009; 34(4): 888–894, doi: [10.1183/09031936.00145608](https://doi.org/10.1183/09031936.00145608), indexed in Pubmed: 19324955.
- Andersen MJ, Ersbøll M, Bro-Jeppesen J, et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(4): 444–451, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967919](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967919), indexed in Pubmed: 22705767.
- Andersen MJ, Wolsk E, Bakkestrøm R, et al. Hemodynamic response to rapid saline infusion compared with exercise in healthy participants aged 20–80 years. *J Card Fail.* 2019; 25(11): 902–910, doi: [10.1016/j.cardfail.2019.06.004](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.06.004), indexed in Pubmed: 31220623.
- Bentley RF, Barker M, Esfandiari S, et al. Normal and abnormal relationships of pulmonary artery to wedge pressure during exercise. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(22): e016339, doi: [10.1161/JAHA.120.016339](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016339), indexed in Pubmed: 33153377.
- Buchan TA, Wright SP, Esfandiari S, et al. Pulmonary hemodynamic and right ventricular responses to brief and prolonged exercise in middle-aged endurance athletes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019; 316(2): H326–H334, doi: [10.1152/ajpheart.00413.2018](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00413.2018), indexed in Pubmed: 30444665.
- Claessen G, La Gerche A, Dymarkowski S, et al. Pulmonary vascular and right ventricular reserve in patients with normalized resting hemodynamics after pulmonary endarterectomy. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(3): e001602, doi: [10.1161/JAHA.114.001602](https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001602), indexed in Pubmed: 25801760.
- Claeys M, Claessen G, La Gerche A, et al. Impaired cardiac reserve and abnormal vascular load limit exercise capacity in chronic thromboembolic disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019; 12(8 Pt 1): 1444–1456, doi: [10.1016/j.jcmg.2018.07.021](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.021), indexed in Pubmed: 30219401.

16. Esfandiari S, Wright SP, Goodman JM, et al. Pulmonary artery wedge pressure relative to exercise work rate in older men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2017; 49(7): 1297–1304, doi: [10.1249/MSS.0000000000001227](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001227), indexed in Pubmed: 28166120.
17. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation.* 2013; 127(1): 55–62, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302), indexed in Pubmed: 23172838.
18. Gong H, Wong R, Sarma RJ, et al. Cardiovascular effects of ozone exposure in human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(2): 538–546, doi: [10.1164/ajrccm.158.2.9709034](https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.2.9709034), indexed in Pubmed: 9700133.
19. Hossack KF, Adair OV, Crowley ST. Atrial natriuretic factor production during upright exercise. *Cardiology.* 1990; 77(6): 433–442, doi: [10.1159/000174635](https://doi.org/10.1159/000174635), indexed in Pubmed: 2150010.
20. Liu J, Fei L, Huang GC, et al. Right ventricle performances with echocardiography and TC myocardial perfusion imaging in pulmonary arterial hypertension patients. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018; 243(9): 754–761, doi: [10.1177/1535370218775321](https://doi.org/10.1177/1535370218775321), indexed in Pubmed: 29763366.
21. Regensteiner JG, Bauer TA, Reusch JEB, et al. Cardiac dysfunction during exercise in uncomplicated type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41(5): 977–984, doi: [10.1249/MSS.0b013e3181942051](https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181942051), indexed in Pubmed: 19346991.
22. Remmen JJ, Aengevaeren WRM, Verheugt FWA, et al. Lower body positive pressure by anti-G garment inflation: a suitable method to increase pulmonary capillary wedge pressure in healthy elderly subjects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2005; 25(1): 27–33, doi: [10.1111/j.1475-097X.2004.00582.x](https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2004.00582.x), indexed in Pubmed: 15659077.
23. Remmen JJ, Aengevaeren WRM, Verheugt FWA, et al. Detection of elevated pulmonary capillary wedge pressure in elderly patients with various cardiac disorders by the Valsalva manoeuvre. *Clin Sci (Lond).* 2006; 111(2): 153–162, doi: [10.1042/CS20050372](https://doi.org/10.1042/CS20050372), indexed in Pubmed: 16545074.
24. Sullivan MJ, Cobb FR, Higginbotham MB. Stroke volume increases by similar mechanisms during upright exercise in normal men and women. *Am J Cardiol.* 1991; 67(16): 1405–1412, doi: [10.1016/0002-9149\(91\)90472-w](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90472-w), indexed in Pubmed: 2042572.
25. Wolsk E, Bakkestrøm R, Thomsen JH, et al. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(5): 337–346, doi: [10.1016/j.jchf.2016.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.10.012), indexed in Pubmed: 28017352.
26. Wright SP, Granton JT, Esfandiari S, et al. The relationship of pulmonary vascular resistance and compliance to pulmonary artery wedge pressure during submaximal exercise in healthy older adults. *J Physiol.* 2016; 594(12): 3307–3315, doi: [10.1113/JP271788](https://doi.org/10.1113/JP271788), indexed in Pubmed: 26880530.
27. Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation.* 2016; 133(13): 3003–3011, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.127111](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.127111), indexed in Pubmed: 26880530.
28. Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(4): 509–516, doi: [10.1164/rccm.201706-1215OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1215OC), indexed in Pubmed: 29099619.
29. Heresi GA, Minai OA, Tonelli AR, et al. Clinical characterization and survival of patients with borderline elevation in pulmonary artery pressure. *Pulm Circ.* 2013; 3(4): 916–925, doi: [10.1086/674756](https://doi.org/10.1086/674756), indexed in Pubmed: 25006408.
30. Cooper R, Ghali J, Simmons BE, et al. Elevated pulmonary artery pressure. An independent predictor of mortality. *Chest.* 1991; 99(1): 112–120, doi: [10.1378/chest.99.1.112](https://doi.org/10.1378/chest.99.1.112), indexed in Pubmed: 1824624.
31. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2013; 85(6): 456–463, doi: [10.1159/000345221](https://doi.org/10.1159/000345221), indexed in Pubmed: 23257350.
32. Suzuki A, Taniguchi H, Watanabe N, et al. Significance of pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in lung-dominant connective tissue disease. *PLoS One.* 2014; 9(9): e108339, doi: [10.1371/journal.pone.0108339](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108339), indexed in Pubmed: 25268705.
33. Takahashi K, Taniguchi H, Ando M, et al. Mean pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in connective tissue disease associated with interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2016; 16(1): 55, doi: [10.1186/s12890-016-0207-3](https://doi.org/10.1186/s12890-016-0207-3), indexed in Pubmed: 27094018.
34. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J.* 2018; 51(4): 1701197, doi: [10.1183/13993003.01197-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01197-2017), indexed in Pubmed: 29563168.
35. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(4): 1074–1084, doi: [10.1002/art.37838](https://doi.org/10.1002/art.37838), indexed in Pubmed: 23280155.
36. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(3): 370–378, doi: [10.1136/annrheumdis-2019-216476](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216476), indexed in Pubmed: 31818805.
37. Brunner NW, Yue SF, Stub D, et al. The prognostic importance of the diastolic pulmonary gradient, transpulmonary gradient, and pulmonary vascular resistance in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017; 90(7): 1185–1191, doi: [10.1002/ccd.27107](https://doi.org/10.1002/ccd.27107), indexed in Pubmed: 28471090.
38. Raitière O, Berthelot E, Fauvel C, et al. The dangerous and contradictory prognostic significance of PVR<3WU when TAPSE<16mm in postcapillary pulmonary hypertension. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(5): 2398–2405, doi: [10.1002/ehf2.12785](https://doi.org/10.1002/ehf2.12785), indexed in Pubmed: 32705818.
39. Vanderpool RR, Saul M, Nouriaie M, et al. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(4): 298–306, doi: [10.1001/jamacardio.2018.0128](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0128), indexed in Pubmed: 29541759.
40. Ratwatte S, Anderson J, Strange G, et al. Pulmonary arterial hypertension with below threshold pulmonary vascular resistance. *Eur Respir J.* 2020; 56(1): 1901654, doi: [10.1183/13993003.01654-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.01654-2019), indexed in Pubmed: 32341105.
41. Ottosson-Seeberger A, Lundberg JM, Alvestrand A, et al. Central and regional hemodynamic effects during infusion of Big endothelin-1 in healthy humans. *J Appl Physiol.* 1996; 80(6): 1921–1927, doi: [10.1152/jappl.1996.80.6.1921](https://doi.org/10.1152/jappl.1996.80.6.1921), indexed in Pubmed: 8806895.
42. Albert J, Schedin U, Lindqvist M, et al. Blockade of endogenous nitric oxide production results in moderate hypertension, reducing sympathetic activity and shortening bleeding time in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41(9): 1104–1113, doi: [10.1111/j.1399-6576.1997.tb04852.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1997.tb04852.x), indexed in Pubmed: 9366930.
43. Berglund H, Edlund A, Theodorsson E, et al. Hemodynamic and hormonal responses to cardiac pacing in humans: influence of different stimulation sequences and rates. *Clin Sci (Lond).* 1995; 88(2): 165–172, doi: [10.1042/cs0880165](https://doi.org/10.1042/cs0880165), indexed in Pubmed: 7720340.
44. Blitzer ML, Loh E, Roddy MA, et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates systemic and pulmonary vascular resistance during acute hypoxia in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28(3): 591–596, doi: [10.1016/0735-1097\(96\)00218-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00218-5), indexed in Pubmed: 8772744.
45. Chen YT, Kan MN, Lee AY, et al. Pulmonary venous flow: its relationship to left atrial and mitral valve motion. *J Am Soc Echocardiogr.* 1993; 6(4): 387–394, doi: [10.1016/s0894-7317\(14\)80238-1](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(14)80238-1), indexed in Pubmed: 8217206.
46. Dernellis J, Panaretou M. Assessment of left atrial input impedance in normal subjects and in hypertensive patients. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7(1): 63–68, doi: [10.1016/j.ejheart.2004.03.019](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.03.019), indexed in Pubmed: 15642533.
47. Domingo E, Grignola JC, Aguilar R, et al. Impairment of pulmonary vascular reserve and right ventricular systolic reserve in pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med.* 2014; 14: 69, doi: [10.1186/1471-2466-14-69](https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-69), indexed in Pubmed: 24762000.
48. Edlund A, Sollevi A, Linde B. Haemodynamic and metabolic effects of infused adenosine in man. *Clin Sci (Lond).* 1990; 79(2): 131–138, doi: [10.1042/cs0790131](https://doi.org/10.1042/cs0790131), indexed in Pubmed: 2167802.

49. Gannedahl P, Odeberg S, Brodin LA, et al. Effects of posture and pneumoperitoneum during anaesthesia on the indices of left ventricular filling. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996; 40(2): 160–166, doi: [10.1111/j.1399-6576.1996.tb04414.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1996.tb04414.x), indexed in Pubmed: 8848913.
50. Gluskowski J, Gorecka D, Hawrylkiewicz I, et al. Acute effects of almitrine infusion on pulmonary haemodynamics in normal man. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1984; 20(4): 313–317, indexed in Pubmed: 6478086.
51. Hadinnapola C, Li Q, Su Li, et al. The resistance-compliance product of the pulmonary circulation varies in health and pulmonary vascular disease. *Physiol Rep*. 2015; 3(4), doi: [10.14814/phy2.12363](https://doi.org/10.14814/phy2.12363), indexed in Pubmed: 25902784.
52. Hilty MP, Müller A, Flück D, et al. Effect of increased blood flow on pulmonary circulation before and during high altitude acclimatization. *High Alt Med Biol*. 2016; 17(4): 305–314, doi: [10.1089/ham.2016.0004](https://doi.org/10.1089/ham.2016.0004), indexed in Pubmed: 27754698.
53. Johansson M, Rundqvist B, Petersson M, et al. Regional norepinephrine spillover in response to angiotensin-converting enzyme inhibition in healthy subjects. *J Hypertens*. 2003; 21(7): 1371–1375, doi: [10.1097/00004872-200307000-00027](https://doi.org/10.1097/00004872-200307000-00027), indexed in Pubmed: 12817186.
54. Krovetz LJ, Goldbloom S. Normal standards for cardiovascular data. II. Pressure and vascular resistances. *Johns Hopkins Med J*. 1972; 130(3): 187–195, indexed in Pubmed: 5060758.
55. Kubo SH, Rector TS, Heifetz SM, et al. Atrial natriuretic factor attenuates sympathetic reflexes during lower body negative pressure in normal men. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990; 16(6): 881–889, doi: [10.1097/00005344-199012000-00004](https://doi.org/10.1097/00005344-199012000-00004), indexed in Pubmed: 1704979.
56. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*. 2004; 32(3): 691–699, doi: [10.1097/01.ccm.0000114996.68110.c9](https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000114996.68110.c9), indexed in Pubmed: 15090949.
57. Lockhart A, Duhaze P, Polianski J, et al. A modified double dye injection method for pulmonary blood volume determination. II. Results in resting and exercising normal subjects. *Cardiovasc Res*. 1974; 8(1): 120–131, doi: [10.1093/cvr/8.1.120](https://doi.org/10.1093/cvr/8.1.120), indexed in Pubmed: 4594675.
58. Marshall WK, Bedford RF, Miller ED. Cardiovascular responses in the seated position-impact of four anesthetic techniques. *Anesth Analg*. 1983; 62(7): 648–653, indexed in Pubmed: 6344698.
59. McCabe C, White PA, Hoole SP, et al. Right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic obstruction of the pulmonary artery: a pressure-volume study using the conductance catheter. *J Appl Physiol* (1985). 2014; 116(4): 355–363, doi: [10.1152/jappphysiol.01123.2013](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01123.2013), indexed in Pubmed: 24356516.
60. Moe GW, Canepa-Anson R, Howard RJ, et al. Response of atrial natriuretic factor to postural change in patients with heart failure versus subjects with normal hemodynamics. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16(3): 599–606, doi: [10.1016/0735-1097\(90\)90349-t](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90349-t), indexed in Pubmed: 2143766.
61. Pandey A, Kraus WE, Brubaker PH, et al. Healthy aging and cardiovascular function: invasive hemodynamics during rest and exercise in 104 healthy volunteers. *JACC Heart Fail*. 2020; 8(2): 111–121, doi: [10.1016/j.jchf.2019.08.020](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.08.020), indexed in Pubmed: 31706837.
62. Parker MM, Ognibene FP, Parrillo JE. Peak systolic pressure/end-systolic volume ratio, a load-independent measure of ventricular function, is reversibly decreased in human septic shock. *Crit Care Med*. 1994; 22(12): 1955–1959, indexed in Pubmed: 7988132.
63. Riddez L, Hahn RG, Brismar B, et al. Central and regional hemodynamics during acute hypovolemia and volume substitution in volunteers. *Crit Care Med*. 1997; 25(4): 635–640, doi: [10.1097/00003246-199704000-00013](https://doi.org/10.1097/00003246-199704000-00013), indexed in Pubmed: 9142028.
64. Rubal BJ, Geer MR, Bickell WH. Effects of pneumatic antishock garment inflation in normovolemic subjects. *J Appl Physiol* (1985). 1989; 67(1): 339–345, doi: [10.1152/jappphysiol.1989.67.1.339](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.1989.67.1.339), indexed in Pubmed: 2759962.
65. Stamler JS, Loh E, Roddy MA, et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation*. 1994; 89(5): 2035–2040, doi: [10.1161/01.cir.89.5.2035](https://doi.org/10.1161/01.cir.89.5.2035), indexed in Pubmed: 7514109.
66. Stickland MK, Welsh RC, Haykowsky MJ, et al. Effect of acute increases in pulmonary vascular pressures on exercise pulmonary gas exchange. *J Appl Physiol* (1985). 2006; 100(6): 1910–1917, doi: [10.1152/jappphysiol.01484.2005](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01484.2005), indexed in Pubmed: 16514002.
67. Uhl GS, Boucher CA, Oliveros RA, et al. Exercise-induced myocardial oxygen supply-demand imbalance in asymptomatic or mildly symptomatic aortic regurgitation. *Chest*. 1981; 80(6): 686–691, doi: [10.1378/chest.80.6.686](https://doi.org/10.1378/chest.80.6.686), indexed in Pubmed: 7307589.
68. van Empel VPM, Mariani J, Borlaug BA, et al. Impaired myocardial oxygen availability contributes to abnormal exercise hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(6): e001293, doi: [10.1161/JAHA.114.001293](https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001293), indexed in Pubmed: 25468660.
69. Watts JA, Kelly FR, Bauch TD, et al. Rest and exercise hemodynamic and metabolic findings in active duty soldiers referred for cardiac catheterization to exclude heart disease: Insights from past invasive cardiopulmonary exercise testing using multisensor high fidelity catheters. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018; 91(1): 35–46, doi: [10.1002/ccd.27101](https://doi.org/10.1002/ccd.27101), indexed in Pubmed: 28805343.
70. Weaver LK, Howe S, Snow GL, et al. Arterial and pulmonary arterial hemodynamics and oxygen delivery/extraction in normal humans exposed to hyperbaric air and oxygen. *J Appl Physiol* (1985). 2009; 107(1): 336–345, doi: [10.1152/jappphysiol.91012.2008](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91012.2008), indexed in Pubmed: 19407250.
71. Yagi H, Yamada H, Kobayashi T, et al. Doppler assessment of pulmonary hypertension induced by hypoxic breathing in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142(4): 796–801, doi: [10.1164/ajrccm/142.4.796](https://doi.org/10.1164/ajrccm/142.4.796), indexed in Pubmed: 2221584.
72. Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, et al. Effect of healthy aging on left ventricular relaxation and diastolic suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 303(3): H315–H322, doi: [10.1152/ajpheart.00142.2012](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00142.2012), indexed in Pubmed: 22661507.
73. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(5): 1664–1669, doi: [10.1016/s0735-1097\(00\)00909-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00909-8), indexed in Pubmed: 11079674.
74. Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL, et al. Cardiovascular effects of 1 year of progressive and vigorous exercise training in previously sedentary individuals older than 65 years of age. *Circulation*. 2010; 122(18): 1797–1805, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973784](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973784), indexed in Pubmed: 20956204.
75. Fujimoto N, Hastings JL, Bhella PS, et al. Effect of ageing on left ventricular compliance and distensibility in healthy sedentary humans. *J Physiol*. 2012; 590(8): 1871–1880, doi: [10.1113/jphysiol.2011.218271](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.218271), indexed in Pubmed: 22331419.
76. Fujimoto N, Hastings JL, Carrick-Ranson G, et al. Cardiovascular effects of 1 year of alagebrium and endurance exercise training in healthy older individuals. *Circ Heart Fail*. 2013; 6(6): 1155–1164, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000440](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000440), indexed in Pubmed: 24130005.
77. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, et al. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res*. 1986; 58(2): 281–291, doi: [10.1161/01.res.58.2.281](https://doi.org/10.1161/01.res.58.2.281), indexed in Pubmed: 3948345.
78. Howden EJ, Sarma S, Lawley JS, et al. Reversing the cardiac effects of sedentary aging in middle age—a randomized controlled trial: implications for heart failure prevention. *Circulation*. 2018; 137(15): 1549–1560, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030617](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030617), indexed in Pubmed: 29311053.
79. Katkov VE, Chestukhin VV, Nikolayenko EM, et al. Central circulation of a normal man during 7-day head-down tilt and decompression of various body parts. *Aviat Space Environ Med*. 1983; 54(12 Pt 2): S24–S30, indexed in Pubmed: 6661130.
80. Koskinen P, Kupari M, Nieminen MS, et al. Effects of alcohol on systemic and pulmonary hemodynamics in normal humans. *Clin Cardiol*. 1986; 9(10): 479–482, doi: [10.1002/clc.4960091002](https://doi.org/10.1002/clc.4960091002), indexed in Pubmed: 3769236.
81. Löllgen H, Klein KE, Gebhardt U, et al. Central hemodynamics during zero gravity simulated by head-down bedrest. *Aviat Space Environ Med*. 1984; 55(10): 887–892, indexed in Pubmed: 6497816.
82. Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca HP, et al. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal

- ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(11): 855–863, doi: [10.1016/j.jacc.2010.04.040](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.040), indexed in Pubmed: 20813283.
83. Okada RD, Osbakken MD, Boucher CA, et al. Pulmonary blood volume ratio response to exercise; a noninvasive determination of exercise-induced changes in pulmonary capillary wedge pressure. *Circulation.* 1982; 65(1): 126–133, doi: [10.1161/01.cir.65.1.126](https://doi.org/10.1161/01.cir.65.1.126), indexed in Pubmed: 7053274.
 84. Oki T, Kageji Y, Fukuda N, et al. Assessment of left atrial pressure and volume changes during atrial systole with transesophageal pulsed Doppler echocardiography of transmitral and pulmonary venous flow velocities. *Jpn Heart J.* 1996; 37(3): 333–342, doi: [10.1536/ihj.37.333](https://doi.org/10.1536/ihj.37.333), indexed in Pubmed: 8774626.
 85. Oliveira RKF, Agarwal M, Tracy JA, et al. Age-related upper limits of normal for maximum upright exercise pulmonary haemodynamics. *Eur Respir J.* 2016; 47(4): 1179–1188, doi: [10.1183/13993003.01307-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01307-2015), indexed in Pubmed: 26677941.
 86. Prasad A, Okazaki K, Arbab-Zadeh A, et al. Abnormalities of Doppler measures of diastolic function in the healthy elderly are not related to alterations of left atrial pressure. *Circulation.* 2005; 111(12): 1499–1503, doi: [10.1161/01.CIR.0000159353.31271.F2](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000159353.31271.F2), indexed in Pubmed: 15781734.
 87. Shibata S, Hastings JL, Prasad A, et al. Congestive heart failure with preserved ejection fraction is associated with severely impaired dynamic Starling mechanism. *J Appl Physiol* (1985). 2011; 110(4): 964–971, doi: [10.1152/jappphysiol.00826.2010](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00826.2010), indexed in Pubmed: 21310890.
 88. van Empel VPM, Kaye DM, Borlaug BA. Effects of healthy aging on the cardiopulmonary hemodynamic response to exercise. *Am J Cardiol.* 2014; 114(1): 131–135, doi: [10.1016/j.amjcard.2014.04.011](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.011), indexed in Pubmed: 24852914.
 89. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001; 104(4): 424–428, doi: [10.1161/hc2901.093117](https://doi.org/10.1161/hc2901.093117), indexed in Pubmed: 11468204.
 90. Ottervanger JP, Kruijssen HA, Hoes AW, et al. Long-term prognostic importance of a single pulmonary wedge pressure measurement after myocardial infarction: a ten-year follow-up study. *Int J Cardiol.* 1994; 43(3): 239–246, doi: [10.1016/0167-5273\(94\)90203-8](https://doi.org/10.1016/0167-5273(94)90203-8), indexed in Pubmed: 8181881.
 91. Aalders M, Kok W. Comparison of hemodynamic factors predicting prognosis in heart failure: a systematic review. *J Clin Med.* 2019; 8(10): 1757, doi: [10.3390/jcm8101757](https://doi.org/10.3390/jcm8101757), indexed in Pubmed: 31652650.
 92. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990; 112(7): 485–491, doi: [10.7326/0003-4819-112-7-485](https://doi.org/10.7326/0003-4819-112-7-485), indexed in Pubmed: 2107780.
 93. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996; 334(5): 296–301, doi: [10.1056/NEJM199602013340504](https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340504), indexed in Pubmed: 8532025.
 94. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346(12): 896–903, doi: [10.1056/NEJMoa012212](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012212), indexed in Pubmed: 11907289.
 95. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347(5): 322–329, doi: [10.1056/NEJMoa020204](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020204), indexed in Pubmed: 12151469.
 96. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(6): 800–804, doi: [10.1164/ajrccm.165.6.2106079](https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.6.2106079), indexed in Pubmed: 11897647.
 97. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004; 25(24): 2243–2278, doi: [10.1016/j.ehj.2004.09.014](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.09.014), indexed in Pubmed: 15589643.
 98. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353(20): 2148–2157, doi: [10.1056/NEJMoa050010](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050010), indexed in Pubmed: 16291984.
 99. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117(23): 3010–3019, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510), indexed in Pubmed: 18506008.
 100. Oudiz RJ, Brundage BH, Galie N, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119(22): 2894–2903, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274), indexed in Pubmed: 19470885.
 101. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30(20): 2493–2537, doi: [10.1093/eurheartj/ehp297](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297), indexed in Pubmed: 19713419.
 102. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 34(6): 1219–1263, doi: [10.1183/09031936.00139009](https://doi.org/10.1183/09031936.00139009), indexed in Pubmed: 19749199.
 103. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(9): 809–818, doi: [10.1056/NEJMoa1213917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917), indexed in Pubmed: 23984728.
 104. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(4): 330–340, doi: [10.1056/NEJMoa1209655](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655), indexed in Pubmed: 23883378.
 105. Galie 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 Respir J.* 2015; 46(4): 903–975, doi: [10.1183/13993003.01032-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015), indexed in Pubmed: 26318161.
 106. Galie 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](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317), indexed in Pubmed: 26320113.
 107. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373(26): 2522–2533, doi: [10.1056/NEJMoa1503184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184), indexed in Pubmed: 26699168.
 108. Moreira EM, Gall H, Leening MJG, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in the general population: the Rotterdam study. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0130072, doi: [10.1371/journal.pone.0130072](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130072), indexed in Pubmed: 26102085.
 109. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013; 168(4): 4058–4062, doi: [10.1016/j.ijcard.2013.07.005](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.005), indexed in Pubmed: 23890907.
 110. Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, et al. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. *EClinicalMedicine.* 2021; 34: 100822, doi: [10.1016/j.eclinm.2021.100822](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100822), indexed in Pubmed: 33997731.
 111. D'Alto M, Di Maio M, Romeo E, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *Eur Respir J.* 2022; 60(2), doi: [10.1183/13993003.02548-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.02548-2021), indexed in Pubmed: 34996833.
 112. Weyman AE. Principles and practice of echocardiography. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1994.
 113. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, et al. Pulmonary arterial dilatation in pulmonary hypertension: prevalence and prognostic relevance. *Cardiology.* 2012; 121(2): 76–82, doi: [10.1159/000336172](https://doi.org/10.1159/000336172), indexed in Pubmed: 22433455.
 114. Terzikhan N, Bos D, Lahousse L, et al. The pulmonary artery to aorta ratio and risk of all-cause mortality in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Respir J.* 2017; 49(6): 1602168, doi: [10.1183/13993003.02168-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02168-2016), indexed in Pubmed: 28619955.
 115. Huston JH, Maron BA, French J, et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular

- function. *JAMA Cardiol.* 2019; 4(11): 1112–1121, doi: [10.1001/jamacardio.2019.3345](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3345), indexed in Pubmed: 31532457.
116. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2018; 266: 229–235, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.01.053](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.053), indexed in Pubmed: 29887454.
 117. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019; 12(9): e009047, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.119.009047](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009047), indexed in Pubmed: 31500448.
 118. Santaniello A, Casella R, Vicenzi M, et al. Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(7): 1581–1586, doi: [10.1093/rheumatology/kez473](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez473), indexed in Pubmed: 31637433.
 119. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart.* 2017; 103(10): 774–782, doi: [10.1136/heartjnl-2016-309981](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309981), indexed in Pubmed: 28062514.
 120. Amsallem M, Sweatt AJ, Aymami MC, et al. Right heart end-systolic remodeling index strongly predicts outcomes in pulmonary arterial hypertension: comparison with validated models. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017; 10(6): e005771, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.116.005771](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005771), indexed in Pubmed: 28592589.
 121. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, et al. Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.healun.2017.09.026](https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.09.026), indexed in Pubmed: 29107544.
 122. Chen L, Larsen CM, Le RJ, et al. The prognostic significance of tricuspid valve regurgitation in pulmonary arterial hypertension. *Clin Respir J.* 2018; 12(4): 1572–1580, doi: [10.1111/crj.12713](https://doi.org/10.1111/crj.12713), indexed in Pubmed: 28905517.
 123. Ghio S, Mercurio V, Fortuni F, et al. A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2020; 56(3), doi: [10.1183/13993003.00513-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00513-2020), indexed in Pubmed: 32430422.
 124. Badagliacca R, Papa S, Valli G, et al. Echocardiography combined with cardiopulmonary exercise testing for the prediction of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2016; 150(6): 1313–1322, doi: [10.1016/j.chest.2016.07.036](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.036), indexed in Pubmed: 27554298.
 125. Ernande L, Cottin V, Leroux PY, et al. Right isovolumic contraction velocity predicts survival in pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013; 26(3): 297–306, doi: [10.1016/j.echo.2012.11.011](https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.11.011), indexed in Pubmed: 23265440.
 126. Fenstad ER, Le RJ, Sinak LJ, et al. Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension: characteristics, prognosis, and role of drainage. *Chest.* 2013; 144(5): 1530–1538, doi: [10.1378/chest.12-3033](https://doi.org/10.1378/chest.12-3033), indexed in Pubmed: 23949692.
 127. Batal O, Dardari Z, Costabile C, et al. Prognostic value of pericardial effusion on serial echocardiograms in pulmonary arterial hypertension. *Echocardiography.* 2015; 32(10): 1471–1476, doi: [10.1111/echo.12909](https://doi.org/10.1111/echo.12909), indexed in Pubmed: 25682779.
 128. Badagliacca R, Pezzuto B, Papa S, et al. Right ventricular strain curve morphology and outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021; 14(1): 162–172, doi: [10.1016/j.jcmg.2020.08.017](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.08.017), indexed in Pubmed: 33129726.
 129. Badagliacca R, Reali M, Poscia R, et al. Right intraventricular dyssynchrony in idiopathic, heritable, and anorexigen-induced pulmonary arterial hypertension: clinical impact and reversibility. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015; 8(6): 642–652, doi: [10.1016/j.jcmg.2015.02.009](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.02.009), indexed in Pubmed: 25981504.
 130. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2007; 28(10): 1250–1257, doi: [10.1093/eurheartj/ehl477](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl477), indexed in Pubmed: 17242010.
 131. Swift AJ, Capener D, Johns C, et al. Magnetic resonance imaging in the prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(2): 228–239, doi: [10.1164/rccm.201611-2365oc](https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2365oc), indexed in Pubmed: 28328237.
 132. Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, et al. Identification of cardiac magnetic resonance imaging thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(4): 458–468, doi: [10.1164/rccm.201909-1771OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1771OC), indexed in Pubmed: 31647310.
 133. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, et al. Right ventricular concentric hypertrophy and clinical worsening in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35(11): 1321–1329, doi: [10.1016/j.healun.2016.04.006](https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.04.006), indexed in Pubmed: 27241861.
 134. Brewis MJ, Bellofiore A, Vanderpool RR, et al. Imaging right ventricular function to predict outcome in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2016; 218: 206–211, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.05.015](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.015), indexed in Pubmed: 27236116.
 135. van der Bruggen CE, Handoko ML, Bogaard HJ, et al. The value of hemodynamic measurements or cardiac MRI in the follow-up of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2021; 159(4): 1575–1585, doi: [10.1016/j.chest.2020.10.077](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.077), indexed in Pubmed: 33197401.
 136. Courand PY, Pina Jomir G, Khouatra C, et al. Prognostic value of right ventricular ejection fraction in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015; 45(1): 139–149, doi: [10.1183/09031936.00158014](https://doi.org/10.1183/09031936.00158014), indexed in Pubmed: 25537560.
 137. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2021; 159(1): 337–346, doi: [10.1016/j.chest.2020.08.2069](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2069), indexed in Pubmed: 32882243.
 138. Hjalmarsson C, Kjellström B, Jansson K, et al. Early risk prediction in idiopathic connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: call for a refined assessment. *ERJ Open Res.* 2021; 7(3), doi: [10.1183/23120541.00854-2020](https://doi.org/10.1183/23120541.00854-2020), indexed in Pubmed: 34350280.
 139. Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, et al. SveFPH and SPAHR. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018; 51(5): 1702310, doi: [10.1183/13993003.02310-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.02310-2017), indexed in Pubmed: 29622568.
 140. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(6): 1802004, doi: [10.1183/13993003.02004-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.02004-2018), indexed in Pubmed: 30923187.
 141. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(47): 4175–4181, doi: [10.1093/eurheartj/ehx257](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257), indexed in Pubmed: 28575277.
 142. Benza RL, Lohmueller LC, Kraisingka J, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension patients: the long and short of it. *Adv Pulm Hypertens.* 2018; 16(3): 125–135, doi: [10.21693/1933-088x-16.3.125](https://doi.org/10.21693/1933-088x-16.3.125).
 143. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017; 50(2): 1700889, doi: [10.1183/13993003.00889-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017), indexed in Pubmed: 28775050.
 144. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017; 50(2): 1700740, doi: [10.1183/13993003.00740-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017), indexed in Pubmed: 28775047.
 145. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, et al. Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203(4): 484–492, doi: [10.1164/rccm.202004-1006oc](https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1006oc), indexed in Pubmed: 32875797.
 146. Bouzina H, Rådegran G, Butler O, et al. Longitudinal changes in risk status in pulmonary arterial hypertension. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(1): 680–690, doi: [10.1002/ehf2.13162](https://doi.org/10.1002/ehf2.13162), indexed in Pubmed: 33305545.
 147. Kanwar M, Khan MS, Raina A, et al. Role of echocardiogram in predicting prognosis in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2020; 39(4): S509, doi: [10.1016/j.healun.2020.01.121](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.01.121).
 148. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015; 46(1): 152–164, doi: [10.1183/09031936.00004414](https://doi.org/10.1183/09031936.00004414), indexed in Pubmed: 25837032.
 149. Yogeswaran A, Richter MJ, Sommer N, et al. Advanced risk stratification of intermediate risk group in pulmonary arterial hypertension. *Pulm*

- Circ. 2020; 10(4): 2045894020961739, doi: 10.1177/2045894020961739, indexed in Pubmed: 33088480.
150. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol.* 2018; 107(6): 460–470, doi: 10.1007/s00392-018-1207-5, indexed in Pubmed: 29368137.
 151. Galiè N, Badesch DB, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(3): 529–535, doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.050, indexed in Pubmed: 16053970.
 152. Oudiz RJ, Galiè N, Olschewski H, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(21): 1971–1981, doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.033, indexed in Pubmed: 19909879.
 153. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001; 358(9288): 1119–1123, doi: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X, indexed in Pubmed: 11597664.
 154. Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer MM, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371(9630): 2093–2100, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8, indexed in Pubmed: 18572079.
 155. Galiè N, Jansa P, Pulido T, et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2017; 38(15): 1147–1155, doi: 10.1093/eurheartj/ehx025, indexed in Pubmed: 28329315.
 156. Sitbon O, Bosch J, Cottrel E, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(7): 594–604, doi: 10.1016/S2213-2600(19)30091-8, indexed in Pubmed: 31178422.
 157. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest.* 2011; 140(5): 1274–1283, doi: 10.1378/chest.10-0969, indexed in Pubmed: 21546436.
 158. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2014; 129(19): 1914–1923, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005698, indexed in Pubmed: 24637559.
 159. Oudiz RJ, Brundage BH, Galiè N, et al. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(8): 768–774, doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.004, indexed in Pubmed: 22818063.
 160. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J.* 2015; 45(5): 1303–1313, doi: 10.1183/09031936.00090614, indexed in Pubmed: 25614164.
 161. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 132(6): 425–434, doi: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002, indexed in Pubmed: 10733441.
 162. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002; 106(12): 1477–1482, doi: 10.1161/01.cir.0000029100.82385.58, indexed in Pubmed: 12234951.
 163. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(4): 780–788, doi: 10.1016/s0735-1097(02)02012-0, indexed in Pubmed: 12204511.
 164. Badesch DB, McGoon MD, Barst RJ, et al. Long-term survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol. *J Rheumatol.* 2009; 36(10): 2244–2249, doi: 10.3899/jrheum.081277, indexed in Pubmed: 19723905.
 165. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med.* 2000; 342(25): 1866–1870, doi: 10.1056/NEJM200006223422503, indexed in Pubmed: 10861321.
 166. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart.* 1998; 80(2): 151–155, doi: 10.1136/hrt.80.2.151, indexed in Pubmed: 9813561.
 167. Hoepfer MM, Spiekerkoetter E, Westerkamp V, et al. Intravenous iloprost for treatment failure of aerosolized iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2002; 20(2): 339–343, doi: 10.1183/09031936.02.02462001, indexed in Pubmed: 12212965.
 168. Hoepfer MM, Gall H, Seyfarth HJ, et al. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 34(1): 132–137, doi: 10.1183/09031936.00130408, indexed in Pubmed: 19251782.
 169. Barst RJ, Galiè N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J.* 2006; 28(6): 1195–1203, doi: 10.1183/09031936.06.000444.06, indexed in Pubmed: 16899485.
 170. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006; 129(6): 1636–1643, doi: 10.1378/chest.129.6.1636, indexed in Pubmed: 16778286.
 171. Sadushi-Koliçi R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, et al. Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31(7): 735–743, doi: 10.1016/j.healun.2012.02.025, indexed in Pubmed: 22480725.
 172. Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, et al. Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(8): 1672–1681, doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.062, indexed in Pubmed: 17045906.
 173. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29(2): 137–149, doi: 10.1016/j.healun.2009.09.005, indexed in Pubmed: 20022264.
 174. Gombert-Maitland M, Tapson VF, Benza RL, et al. Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(12): 1586–1589, doi: 10.1164/rccm.200505-766OC, indexed in Pubmed: 16151039.
 175. Sitbon O, Manes A, Jais X, et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 49(1): 1–5, doi: 10.1097/FJC.0b013e31802b3184, indexed in Pubmed: 17261956.
 176. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2013; 127(5): 624–633, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.124388, indexed in Pubmed: 23307827.
 177. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(9): 1496–1502, doi: 10.1016/s0735-1097(02)01786-2, indexed in Pubmed: 11985913.
 178. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(12): 2119–2125, doi: 10.1016/s0735-1097(03)00463-7, indexed in Pubmed: 12821234.
 179. Venitz J, Zack J, Gillies H, et al. Clinical pharmacokinetics and drug-drug interactions of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Pharmacol.* 2012; 52(12): 1784–1805, doi: 10.1177/0091270011423662, indexed in Pubmed: 22205719.
 180. Grünig E, Ohnesorge J, Benjamin N, et al. Plasma drug concentrations in patients with pulmonary arterial hypertension on combination treatment. *Respiration.* 2017; 94(1): 26–37, doi: 10.1159/000470916, indexed in Pubmed: 28494463.
 181. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60(1): 107–112, doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02383.x, indexed in Pubmed: 15963102.
 182. Sidharta PN, Krähenbühl S, Dingemans J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of macitentan, a novel endothelin receptor

- antagonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(3): 437–449, doi: [10.1517/17425255.2015.1000859](https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1000859), indexed in Pubmed: 25604973.
183. Sardana M, Moll M, Farber HW. Pharmacokinetic drug evaluation of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12(12): 1513–1520, doi: [10.1080/17425255.2016.1250883](https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1250883), indexed in Pubmed: 27756196.
 184. Axelsen LN, Poggesi I, Rasschaert F, et al. Clopidogrel, a CYP2C8 inhibitor, causes a clinically relevant increase in the systemic exposure to the active metabolite of selexipag in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87(1): 119–128, doi: [10.1111/bcp.14365](https://doi.org/10.1111/bcp.14365), indexed in Pubmed: 32415684.
 185. Chaumais MC, Perrin S, Sitbon O, et al. Pharmacokinetic evaluation of sildenafil as a pulmonary hypertension treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013; 9(9): 1193–1205, doi: [10.1517/17425255.2013.804063](https://doi.org/10.1517/17425255.2013.804063), indexed in Pubmed: 23944387.
 186. Rehse K, Scheffler H, Reitner N. Interaction of Viagra with the NO donors molsidomine and RE 2047 with regard to antithrombotic and blood pressure lowering activities. *Arch Pharm (Weinheim).* 1999; 332(5): 182–184, doi: [10.1002/\(sici\)1521-4184\(19995\)332:5<182::aid-ardp182>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-4184(19995)332:5<182::aid-ardp182>3.0.co;2-z), indexed in Pubmed: 10366905.
 187. Wrishko RE, Dingemans J, Yu A, et al. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol.* 2008; 48(5): 610–618, doi: [10.1177/0091270008315315](https://doi.org/10.1177/0091270008315315), indexed in Pubmed: 18305126.
 188. Frey R, Becker C, Saleh S, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of riociguat. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(6): 647–661, doi: [10.1007/s40262-017-0604-7](https://doi.org/10.1007/s40262-017-0604-7), indexed in Pubmed: 29086344.
 189. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart.* 2008; 94(Suppl 1): i1–41, doi: [10.1136/hrt.2007.132118](https://doi.org/10.1136/hrt.2007.132118), indexed in Pubmed: 18276826.
 190. Bosch L, Lam CSP, Gong L, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(12): 1664–1671, doi: [10.1002/ehfj.873](https://doi.org/10.1002/ehfj.873), indexed in Pubmed: 28597497.
 191. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation.* 2012; 125(2): 289–297, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051540](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051540), indexed in Pubmed: 22131357.
 192. Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M, et al. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2014; 145(5): 1064–1070, doi: [10.1378/chest.13-1510](https://doi.org/10.1378/chest.13-1510), indexed in Pubmed: 24356904.
 193. Dell'Italia LJ. Anatomy and physiology of the right ventricle. *Cardiol Clin.* 2012; 30(2): 167–187, doi: [10.1016/j.ccl.2012.03.009](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2012.03.009), indexed in Pubmed: 22548810.
 194. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, et al. Anatomy, function, and dysfunction of the right ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(12): 1463–1482, doi: [10.1016/j.jacc.2018.12.076](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.076), indexed in Pubmed: 30922478.
 195. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KM, et al. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(21): 2331–2336, doi: [10.1016/j.jacc.2015.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.011), indexed in Pubmed: 26022823.
 196. Muraru D, Parati G, Badano L. The importance and the challenges of predicting the progression of functional tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(8): 1652–1654, doi: [10.1016/j.jcmg.2020.02.016](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.02.016), indexed in Pubmed: 32305465.
 197. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, et al. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2015; 8(3): 542–550, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002114](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002114), indexed in Pubmed: 25857307.
 198. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2018; 51(4): 1702427, doi: [10.1183/13993003.02427-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.02427-2017), indexed in Pubmed: 29439019.
 199. Caravita S, Yerly P, Baratto C, et al. Noninvasive invasive pressure-flow relationship of the pulmonary circulation: bias and error. *Eur Respir J.* 2019; 54(5): 1900881, doi: [10.1183/13993003.00881-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.00881-2019), indexed in Pubmed: 31558657.
 200. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1801916, doi: [10.1183/13993003.01916-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018), indexed in Pubmed: 30545978.
 201. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373(9): 834–844, doi: [10.1056/NEJMoa1413687](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687), indexed in Pubmed: 26308684.
 202. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barberá JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(11): 894–901, doi: [10.1016/S2213-2600\(16\)30307-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30307-1), indexed in Pubmed: 27745818.
 203. Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015; 36(38): 2565–2573, doi: [10.1093/eurheartj/ehv336](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv336), indexed in Pubmed: 26188003.
 204. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation.* 2011; 124(2): 164–174, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866), indexed in Pubmed: 21709061.
 205. Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest.* 2013; 143(6): 1699–1708, doi: [10.1378/chest.12-1594](https://doi.org/10.1378/chest.12-1594), indexed in Pubmed: 23732584.
 206. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360(9337): 895–900, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)11024-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11024-5), indexed in Pubmed: 12354470.
 207. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(10): 961–971, doi: [10.1016/S2213-2600\(22\)00214-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00214-4), indexed in Pubmed: 35926542.
 208. Boucly A, Savale L, Jaïs X, et al. Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204(7): 842–854, doi: [10.1164/rccm.202009-3698oc](https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3698oc), indexed in Pubmed: 34185620.
 209. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J.* 2022; 59(6): 2102024, doi: [10.1183/13993003.02024-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.02024-2021), indexed in Pubmed: 34675047.
 210. Zelt JGE, Sugarman J, Weatherald J, et al. Mortality trends in pulmonary arterial hypertension in Canada: a temporal analysis of survival per ESC/ERS guideline era. *Eur Respir J.* 2022; 59(6): 2101552, doi: [10.1183/13993003.01552-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.01552-2021), indexed in Pubmed: 34675044.
 211. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2016; 47(6): 1727–1736, doi: [10.1183/13993003.02043-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.02043-2015), indexed in Pubmed: 26989105.
 212. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2020; 56(3): 2000673, doi: [10.1183/13993003.00673-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00673-2020), indexed in Pubmed: 32350101.
 213. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(14): 1393–1403, doi: [10.1016/j.jacc.2021.07.057](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.057), indexed in Pubmed: 34593120.
 214. Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F, et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2019; 283: 152–158, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.12.078](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.12.078), indexed in Pubmed: 30777406.
 215. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JS, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological

- continuum. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(4): 368–378, doi: [10.1016/j.jacc.2016.05.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.047), indexed in Pubmed: [27443433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443433/).
216. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(12): 1268–1277, doi: [10.1001/jama.2013.2024](https://doi.org/10.1001/jama.2013.2024), indexed in Pubmed: [23478662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23478662/).
 217. Hoeper MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0141911, doi: [10.1371/journal.pone.0141911](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141911), indexed in Pubmed: [26630396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26630396/).
 218. Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(9): 780–790, doi: [10.1016/S2213-2600\(19\)30250-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30250-4), indexed in Pubmed: [31416769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416769/).
 219. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010; 363(7): 620–628, doi: [10.1056/NEJMoa1002110](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002110), indexed in Pubmed: [20484178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484178/).
 220. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(18): 1722–1731, doi: [10.1056/NEJMoa1811737](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811737), indexed in Pubmed: [30220235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30220235/).
 221. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Late breaking abstract - balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the randomised controlled RACE study. *Eur Respir J*. 2019; 54(Suppl 63): RCT1885, doi: [10.1183/13993003.congress-2019.rct1885](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.rct1885).
 222. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med*. 2022; 10(10): 961–971, doi: [10.1016/S2213-2600\(22\)00214-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00214-4), indexed in Pubmed: [35926542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35926542/).
 223. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2018; 8(3): 2045894018783996, doi: [10.1177/2045894018783996](https://doi.org/10.1177/2045894018783996), indexed in Pubmed: [29939102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939102/).
 224. Hug KP, Coghlan JG, Cannon J, et al. Serial right heart catheter assessment between balloon pulmonary angioplasty sessions identify procedural factors that influence response to treatment. *J Heart Lung Transplant*. 2021; 40(10): 1223–1234, doi: [10.1016/j.healun.2021.06.011](https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.06.011), indexed in Pubmed: [34303575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303575/).
 225. Koh ET, Lee P, Gladman DD, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol*. 1996; 35(10): 989–993, doi: [10.1093/rheumatology/35.10.989](https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.10.989), indexed in Pubmed: [8883438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8883438/).
 226. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(9): 2412–2423, doi: [10.1002/art.38029](https://doi.org/10.1002/art.38029), indexed in Pubmed: [23740572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740572/).
 227. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(12): 3792–3800, doi: [10.1002/art.21433](https://doi.org/10.1002/art.21433), indexed in Pubmed: [16320330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16320330/).
 228. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(11): 3522–3530, doi: [10.1002/art.30541](https://doi.org/10.1002/art.30541), indexed in Pubmed: [21769843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21769843/).
 229. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl*. 2019; 21(Suppl K): K9–K20, doi: [10.1093/eurheartj/suz204](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz204), indexed in Pubmed: [31857796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31857796/).
 230. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(7): 1340–1349, doi: [10.1136/annrheumdis-2013-203301](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203301), indexed in Pubmed: [23687283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23687283/).
 231. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(6): R193, doi: [10.1186/ar4383](https://doi.org/10.1186/ar4383), indexed in Pubmed: [24246100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246100/).
 232. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 7, doi: [10.1186/s13075-015-0517-5](https://doi.org/10.1186/s13075-015-0517-5), indexed in Pubmed: [25596924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596924/).
 233. Vandecasteele E, Drieghe B, Melsens K, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. *Eur Respir J*. 2017; 49(5): 1600227, doi: [10.1183/13993003.02275-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02275-2016), indexed in Pubmed: [28495691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495691/).
 234. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, et al. Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19(1): 42, doi: [10.1186/s13075-017-1250-z](https://doi.org/10.1186/s13075-017-1250-z), indexed in Pubmed: [28270192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28270192/).
 235. Pauling JD, McHugh NJ. Evaluating factors influencing screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis: does disparity between available guidelines influence clinical practice? *Clin Rheumatol*. 2012; 31(2): 357–361, doi: [10.1007/s10067-011-1844-9](https://doi.org/10.1007/s10067-011-1844-9), indexed in Pubmed: [21912881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21912881/).
 236. Mangat P, Conron M, Gabbay E, et al. Scleroderma lung disease, variation in screening, diagnosis and treatment practices between rheumatologists and respiratory physicians. *Intern Med J*. 2010; 40(7): 494–502, doi: [10.1111/j.1445-5994.2009.01990.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.01990.x), indexed in Pubmed: [19460060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19460060/).
 237. Mihai C, Antic M, Dobrota R, et al. Factors associated with disease progression in early-diagnosed pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: longitudinal data from the DETECT cohort. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(1): 128–132, doi: [10.1136/annrheumdis-2017-211480](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211480), indexed in Pubmed: [29061853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061853/).
 238. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med*. 2016; 16(1): 134, doi: [10.1186/s12890-016-0296-z](https://doi.org/10.1186/s12890-016-0296-z), indexed in Pubmed: [27677579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677579/).
 239. Semalulu T, Rudski L, Huynh T, et al. An evidence-based strategy to screen for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50(6): 1421–1427, doi: [10.1016/j.semarthrit.2020.02.013](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.02.013), indexed in Pubmed: [32245697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245697/).
 240. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E, et al. Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature review. *J Rheumatol*. 2020; 47(6): 888–895, doi: [10.3899/jrheum.190296](https://doi.org/10.3899/jrheum.190296), indexed in Pubmed: [31416927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416927/).
 241. Kylhammar D, Hesselstrand R, Nielsen S, et al. Angiogenic and inflammatory biomarkers for screening and follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Rheumatol*. 2018; 47(4): 319–324, doi: [10.1080/03009742.2017.1378714](https://doi.org/10.1080/03009742.2017.1378714), indexed in Pubmed: [29528272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29528272/).
 242. Santaniello A, Casella R, Vicenzi M, et al. Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(7): 1581–1586, doi: [10.1093/rheumatology/kez473](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez473), indexed in Pubmed: [31637433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31637433/).
 243. Hagger D, Condliffe R, Woodhouse N, et al. Ventricular mass index correlates with pulmonary artery pressure and predicts survival in suspected systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(9): 1137–1142, doi: [10.1093/rheumatology/kep187](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep187), indexed in Pubmed: [19605369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19605369/).
 244. Rajaram S, Swift AJ, Capener D, et al. Comparison of the diagnostic utility of cardiac magnetic resonance imaging, computed tomography, and echocardiography in assessment of suspected pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2012; 39(6): 1265–1274, doi: [10.3899/jrheum.110987](https://doi.org/10.3899/jrheum.110987), indexed in Pubmed: [22589263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22589263/).
 245. 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](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317), indexed in Pubmed: [26320113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320113/).
246. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(12): 3194–3201, doi: [10.1002/art.38172](https://doi.org/10.1002/art.38172), indexed in Pubmed: [24022584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24022584/).
 247. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev*. 2019; 28(153): 190023, doi: [10.1183/16000617.0023-2019](https://doi.org/10.1183/16000617.0023-2019), indexed in Pubmed: [31366460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31366460/).
 248. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015; 46(4): 903–975, doi: [10.1183/13993003.01032-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015), indexed in Pubmed: [26318161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318161/).
 249. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019; 156(2): 323–337, doi: [10.1016/j.chest.2019.02.004](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.004), indexed in Pubmed: [30772387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772387/).
 250. Zelt JGE, Hossain A, Sun LY, et al. Incorporation of renal function in mortality risk assessment for pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(7): 675–685, doi: [10.1016/j.healun.2020.03.026](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.026), indexed in Pubmed: [32336606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336606/).
 251. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(47): 4175–4181, doi: [10.1093/eurheartj/ehx257](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257), indexed in Pubmed: [28575277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28575277/).
 252. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017; 50(2): 1700740, doi: [10.1183/13993003.00740-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017), indexed in Pubmed: [28775047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28775047/).
 253. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017; 50(2): 1700889, doi: [10.1183/13993003.00889-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017), indexed in Pubmed: [28775050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28775050/).
 254. Kylhammar D, Hjalmarsson C, Hesselstrand R, et al. Predicting mortality during long-term follow-up in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res*. 2021; 7(2): 00837-2020, doi: [10.1183/23120541.00837-2020](https://doi.org/10.1183/23120541.00837-2020), indexed in Pubmed: [34084789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34084789/).
 255. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(4): 300–309, doi: [10.1016/j.healun.2019.12.013](https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.12.013), indexed in Pubmed: [32061506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061506/).
 256. Anderson JJ, Lau EM, Lavender M, et al. Retrospective validation of the REVEAL 2.0 risk score with the Australian and New Zealand pulmonary hypertension registry cohort. *Chest*. 2020; 157(1): 162–172, doi: [10.1016/j.chest.2019.08.2203](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.2203), indexed in Pubmed: [31563497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563497/).
 257. D'Alto M, Badagliacca R, Lo Giudice F, et al. Hemodynamics and risk assessment 2 years after the initiation of upfront ambrisentan-tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(12): 1389–1397, doi: [10.1016/j.healun.2020.08.016](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.08.016), indexed in Pubmed: [32933828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32933828/).
 258. Tonelli AR, Sahay S, Gordon KW, et al. Impact of inhaled treprostinil on risk stratification with noninvasive parameters: a post hoc analysis of the TRIUMPH and BEAT studies. *Pulm Circ*. 2020; 10(4): 2045894020977025, doi: [10.1177/2045894020977025](https://doi.org/10.1177/2045894020977025), indexed in Pubmed: [33403101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33403101/).
 259. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, et al. Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38(7): 748–756, doi: [10.1016/j.healun.2019.05.002](https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.05.002), indexed in Pubmed: [31128966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128966/).
 260. White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer GM, et al. Combination therapy with oral treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(6): 707–717, doi: [10.1164/rccm.201908-1640OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1640OC), indexed in Pubmed: [31765604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765604/).
 261. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(6): 1802004, doi: [10.1183/13993003.02004-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.02004-2018), indexed in Pubmed: [30923187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30923187/).
 262. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016; 37(12): 942–954, doi: [10.1093/eurheartj/ehv512](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv512), indexed in Pubmed: [26508169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26508169/).
 263. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019; 53(1): 1801897, doi: [10.1183/13993003.01897-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01897-2018), indexed in Pubmed: [30545974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545974/).
 264. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007; 116(14): 1555–1562, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716373](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716373), indexed in Pubmed: [17785618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17785618/).
 265. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2018; 51(2): 1701886, doi: [10.1183/13993003.01886-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01886-2017), indexed in Pubmed: [29437943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437943/).
 266. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension—a multi-center randomized study. *Cardiology*. 2008; 109(4): 273–280, doi: [10.1159/000107791](https://doi.org/10.1159/000107791), indexed in Pubmed: [17873492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873492/).
 267. Koller B, Steringer-Mascherbauer R, Ebner CH, et al. Pilot study of endothelin receptor blockade in heart failure with diastolic dysfunction and pulmonary hypertension (BADDHY-trial). *Heart Lung Circ*. 2017; 26(5): 433–441, doi: [10.1016/j.hlc.2016.09.004](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.004), indexed in Pubmed: [27816421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816421/).
 268. Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2018; 39(15): 1255–1264, doi: [10.1093/eurheartj/ehx700](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx700), indexed in Pubmed: [29281101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281101/).
 269. Wu X, Yang Te, Zhou Qi, et al. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(4): 444–453, doi: [10.1002/ejhf.47](https://doi.org/10.1002/ejhf.47), indexed in Pubmed: [24464734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24464734/).
 270. Cao JY, Wales KM, Cordina R, et al. Pulmonary vasodilator therapies are of no benefit in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018; 273: 213–220, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.09.043](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.043), indexed in Pubmed: [30224253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30224253/).
 271. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013; 128(5): 502–511, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458), indexed in Pubmed: [23775260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23775260/).
 272. Dumitrescu D, Seck C, Möhle L, et al. Therapeutic potential of sildenafil in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2012; 154(2): 205–206, doi: [10.1016/j.ijcard.2011.10.064](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.064), indexed in Pubmed: [22104986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22104986/).
 273. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J*. 2021; 58(2): 2100944, doi: [10.1183/13993003.00944-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.00944-2021), indexed in Pubmed: [33986032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33986032/).
 274. Vitulo P, Stanzola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36(2): 166–174, doi: [10.1016/j.healun.2016.04.010](https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.04.010), indexed in Pubmed: [27329400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27329400/).
 275. Vizza CD, Hoepfer MM, Huscher D, et al. Pulmonary hypertension in patients with COPD: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPRA). *Chest*. 2021; 160(2): 678–689, doi: [10.1016/j.chest.2021.02.012](https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.012).
 276. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2021; 384(4): 325–334, doi: [10.1056/NEJMoa2008470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008470), indexed in Pubmed: [33440084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440084/).
 277. Ejiri K, Ogawa A, Fujii S, et al. Vascular injury is a major cause of lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018; 11(12): e005884, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005884](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005884), indexed in Pubmed: [30545259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545259/).

278. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2012; 76(2): 485–488, doi: [10.1253/circj.cj-11-1217](https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-1217), indexed in Pubmed: 22185711.
279. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10(11): e004029, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029), indexed in Pubmed: 29101270.
280. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, et al. Long-term outcomes after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2016; 134(24): 2030–2032, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024201](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024201), indexed in Pubmed: 27956405.
281. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Yu, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(5): 1802095, doi: [10.1183/13993003.02095-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.02095-2018), indexed in Pubmed: 31023842.
282. Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, et al. Improvement in quality of life and hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. *Circ J*. 2017; 81(4): 552–557, doi: [10.1253/circj.CJ-16-1075](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1075), indexed in Pubmed: 28154291.
283. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J*. 2014; 43(5): 1394–1402, doi: [10.1183/09031936.00012914](https://doi.org/10.1183/09031936.00012914), indexed in Pubmed: 24627536.
284. Kataoka M, Inami T, Kawakami T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5(6): 756–762, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390), indexed in Pubmed: 23132237.
285. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5(6): 748–755, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077), indexed in Pubmed: 23192917.
286. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J*. 2017; 49(6): 1602409, doi: [10.1183/13993003.02409-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02409-2016), indexed in Pubmed: 28596435.
287. Ghofrani HA, D'Armini AM, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369(4): 319–329, doi: [10.1056/NEJMoa1209657](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657), indexed in Pubmed: 23883377.
288. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(3): 239–248, doi: [10.1016/S2213-2600\(18\)30367-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30367-9), indexed in Pubmed: 30477763.
289. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(10): 785–794, doi: [10.1016/S2213-2600\(17\)30305-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30305-3), indexed in Pubmed: 28919201.
290. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(5): 372–380, doi: [10.1016/S2213-2600\(16\)30022-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30022-4), indexed in Pubmed: 27067478.