

# Opinia ekspertów Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotycząca diagnostyki i leczenia nadciśnienia płucnego u pacjentów z układowymi chorobami tkanki łącznej

Tatiana Mularek-Kubzdela<sup>1</sup>, Michał Ciużyński<sup>2</sup>, Otylia Kowal-Bielecka<sup>3</sup>, Jarosław D Kasprzak<sup>4</sup>, Grzegorz Kopec<sup>5</sup>, Katarzyna Mizia-Stec<sup>6</sup>, Ewa Mroczek<sup>7</sup>, Ewa Lewicka<sup>8</sup>, Ilona Skoczylas<sup>9</sup>, Marek Grabka<sup>10</sup>, Michał Furdal<sup>11</sup>, Michał Florczyk<sup>12</sup>, Marek Brzosko<sup>13</sup>, Bogdan Batko<sup>14</sup>, Hanna Przepiera-Będzak<sup>13</sup>, Włodzimierz Samborski<sup>15</sup>, Eugeniusz J Kucharz<sup>16</sup>

Recenzenci: Adam Torbicki<sup>17</sup>, Piotr Wiland<sup>18</sup>

<sup>1</sup> Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup> Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>4</sup> Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. Władysława Biegańskiego, Łódź

<sup>5</sup> Ośrodek Chorób Krążenia Płucnego, Klinika Chorób Serca i Naczyń, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie; Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

<sup>6</sup> Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>7</sup> Oddział Kardiologii, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

<sup>8</sup> Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>9</sup> II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>10</sup> Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>11</sup> Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca, IV Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu

<sup>12</sup> Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii CMKP, Europejskie Centrum Zdrowia w Otwocku

<sup>13</sup> Katedra Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Immunologii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>14</sup> Klinika Reumatologii i Immunologii, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

<sup>15</sup> Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>16</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>17</sup> Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Otwocku

<sup>18</sup> Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

## Jak cytować / How to cite:

Mularek-Kubzdela T, Ciużyński M, Kowal-Bielecka O, et al. An expert opinion of the Polish Cardiac Society Working Group on Pulmonary Circulation and the Polish Society for Rheumatology on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in patients with connective tissue disease. *Kardiol Pol.* 2021; 79 (7–8): 917–929, doi: 10.33963/KP.a2021.0055

## Adres do

### korespondencji:

prof. dr hab. n. med.  
Michał Ciużyński,  
Klinika Chorób  
Wewnętrznych i  
Kardiologii, Warszawski  
Uniwersytet Medyczny,  
ul. Lindleya 4, 02–005  
Warszawa,  
tel.: +48 22 502 11 44,  
e-mail: [michal.ciuzynski@wum.edu.pl](mailto:michal.ciuzynski@wum.edu.pl)

Copyright © Polskie  
Towarzystwo  
Kardiologiczne, 2021

## STRESZCZENIE

Układowe choroby tkanki łącznej (CTD, *connective tissue diseases*) obejmują dużą grupę chorób, które cechują się zajęciem wielu układów i narządów, i mają charakter autoimmunologiczny. W przebiegu CTD może dochodzić do rozwoju nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*) o różnej etiologii: tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, *pulmonary arterial hypertension*), PH wtórne do chorób płuc, postkapilarne nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewej części serca oraz przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*). Ponadto poszczególne postaci PH mogą ze sobą współistnieć. U chorych z CTD, PAH występuje najczęściej w przebiegu twardziny układowej (SSc, *systemic sclerosis*), u ok. 8%–12% pacjentów. Rokowanie u pacjentów z nieleczonym PAH jest bardzo poważne, dlatego z uwagi na możliwość prowadzenia terapii celowanej na tętniczki płucne, szczególnie istotne jest wyodrębnienie populacji wysokiego ryzyka CTD-PAH oraz sprawna i precyzyjna diagnostyka. Badaniem przesiewowym w diagnostyce PH jest echokardiografia, jednak kliniczne i echokardiograficzne podejrzenie PH zawsze wymaga potwierdzenia cewnikowaniem prawego serca (RHC, *right heart catheterisation*). Potwierdzenie PAH umożliwia włączenie leczenia farmakologicznego, wydłużającego życie w tej grupie chorych, które powinno być stosowane w ośrodkach referencyjnych. W postępowaniu farmakologicznym dostępne są następujące grupy leków: antagoniści receptora endoteliny (ERA, *endothelin receptor antagonists*), inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE-5) oraz prostacykliny.

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie płucne, tętnicze nadciśnienie płucne, choroby układowe tkanki łącznej, twardzina układowa, badania przesiewowe

## WSTĘP

Choroby układowe tkanki łącznej (CTD, *connective tissue diseases*) są jedną z przyczyn nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*), a jego wystąpienie ma istotne negatywne znaczenie rokownicze.

Etiologia PH u chorych z CTD jest heterogenna:

- może mieć charakter tętniczego nadciśnienia płucnego (CTD-PAH, *pulmonary arterial hypertension*);
- może występować w postaci choroby zarostowej żył płucnych (PVOD, *pulmonary veno-occlusive disease*; rzadka, progresywna postać PAH o złym rokowaniu z cechami zajęcia żył lub kapilar płucnych);
- może mieć charakter wtórny do chorób płuc (główna przyczyna: włóknienie płuc) i/lub hipoksemii;
- może mieć charakter post-kapilarnego PH w przebiegu chorób serca (dysfunkcja skurczowa/rozkurczowa komory lewej);
- może mieć charakter przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) i wiązać się z nadkrzepliwością, np. w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego, i wynikać z przebytych płucnych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

Co więcej, w patogenezie CTD-PH znaczenie może mieć więcej niż jeden czynnik etiologiczny, a znaczenie poszczególnych czynników etiologicznych może się zmieniać w trakcie naturalnego przebiegu choroby.

Z uwagi na możliwość prowadzenia terapii celowanej w PAH, szczególnie istotne jest wyodrębnienie populacji wysokiego ryzyka CTD-PAH i wczesne włączenie leczenia. Szereg dowodów naukowych pozwala jednoznacznie potwierdzić, że wczesne wdrożenie celowanego leczenia znacznie wydłuża życie w tej grupie chorych.

Olbrzymie zróżnicowanie CTD wiąże się z różną częstością występowania PAH w różnych typach CTD. Tętnicze nadciśnienie płucne jest względnie częstym powikłaniem twardziną układową (SSc, *systemic sclerosis*) — dotyczy 8%–12% chorych i wiąże się z ok. 30% zgonów w tej populacji. Rzadziej występuje u chorych z mieszaną chorobą tkanki łącznej (MCTD, *mixed connective tissue disease*) i toczeniem rumieniowatym układowym (SLE, *systemic lupus erythematosus*) [1].

Duszność będąca kluczowym objawem PAH u chorych z CTD może mieć różne podłoże, dlatego wczesne rozpoznanie CTD-PAH sprawia trudności diagnostyczne. Badania przesiewowe w kierunku CTD-PAH powinny być zatem prowadzone niezależnie od symptomatologii — wymagają aktywnego interdyscyplinarnego podejścia, w szczególności reumatologów, kardiologów, radiologów i pulmonologów prowadzących chorych z CTD [2, 3].

Wypracowanie wspólnego schematu przeprowadzania regularnych badań przesiewowych w kierunku PAH u chorych z CTD, które mogłyby być realizowane w warunkach polskich, ma istotne znaczenie praktyczne. Tym bardziej, że odsetek chorych z CTD-PAH jest w Polsce mniejszy niż w innych krajach, co dowodzi gorszej

rozpoznawalności CTD-PAH, a tym samym mniejszej dostępności leczenia, które poprawia jakość i długość życia w tej grupie chorych.

## CHARAKTERYSTYKA NAJCZĘSTSZYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ

Termin CTD dotyczy dużej grupy chorób, cechujących się zajęciem wielu układów i narządów, mających, jak się przyjmuje, charakter autoimmunologiczny.

Do grupy CTD zalicza się następujące choroby lub podgrupy chorób:

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, dawna nazwa: gościec przewlekłe postępujący);
- toczeń rumieniowaty układowy;
- układowe zapalenie naczyń;
- twardzina układowa;
- miopatie zapalne;
- zespół Sjögrena;
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
- mieszana choroba tkanki łącznej.

Możliwe jest współistnienie objawów i zmian dwóch CTD — wtedy możemy rozpoznać zespół nakładania. Wystąpienie objawów i zmian wskazujących na CTD, ale w rodzaju i stopniu niepozwalającym na rozpoznanie określonej CTD, może być podstawą do rozpoznania nie-różnicowanej choroby tkanki łącznej.

Rozpoznanie CTD jest trudne, przede wszystkim ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny i brak wskaźników patognomicznych. Problemem jest nadrozpoznawalność, a przede wszystkim błędne rozpoznanie omawianych chorób jedynie na podstawie występowania autooprzeciwciał. Jest to, niestety, częsty i bardzo szkodliwy błąd lekarski. W rozpoznaniu CTD pomocne są kryteria klasyfikacyjne. Nie są one kryteriami diagnostycznymi i dlatego stosuje się je w procesie diagnostycznym jedynie pomocniczo.

**Reumatoidalne zapalenie stawów** charakteryzuje się zapaleniem wielostawowym, dotyczącym przede wszystkim małych stawów, często występującym symetrycznie i prowadzącym do zniszczenia stawów, zniekształcenia i kościozrostów, a tym samym do inwalidztwa. Zapaleniu stawów towarzyszą zmiany w pochewkach ścięgniętych i kaletkach maziowych, zmiany pozastawowe (choroba śródmiąższowa płuc, wysięki w opłucnej i osierdziu, guzki reumatoidalne — również w narządach wewnętrznych, między innymi w płucach) oraz objawy układowe (stany podgorączkowe, zmęczenie, powiększenie węzłów chłonnych). W surowicy krwi stwierdza się: czynnik reumatoidalny (RF, *rheumatoid factor*; autooprzeciwciało skierowane przeciwko fragmentowi Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy G), najczęściej należące do klasy IgM, rzadziej IgG lub IgA, przeciwciała przeciwko peptydom zawierającym cytrulinę (ACPA, *anti-citrullinated protein antibody*) oraz, mające mniejszą przydatność diagnostyczną, przeciwciała przeciwko białkom karbonylowanym [4].

**Toczeń rumieniowaty układowy** jest przewlekłą chorobą autoimmunizacyjną, mogącą zajmować praktycznie

wszystkie układy i narządy, o postępującym przebiegu składającym się z zaostrzeń i remisji. W surowicy chorych występują liczne autooprzeciwciała. Występują także przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe o różnym typie świecenia (homogenne, brzeżny, plamisty). Znaczącą swoistością odznaczają się przeciwciała przeciwko natywnemu (dwuniciowemu) DNA oraz przeciwciała anty-Sm. Występuje też zmniejszenie stężenia składowych C<sub>3</sub> i C<sub>4</sub>, dopełniacza, co jest pomocne w ocenie aktywności choroby. Wystąpienie przeciw rybonukleoproteinie (anty-RNP) łączy się z ryzykiem rozwoju zapalenia mięśni [5].

**Układowe zapalenie naczyń** to duża grupa chorób, których wspólnym wyznacznikiem jest występowanie w ścianie naczyń cech procesu zapalnego. Do CTD zalicza się zapalenia naczyń o sugerowanej przyczynie autoimmunologicznej, mogą one towarzyszyć innym CTD (np. SLE, RZS). Wyróżnia się zapalenia dużych naczyń (zapalenie tętnic Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic), zapalenie średnich tętnic (guzkowe zapalenie tętnic, choroba Kawasaki), zapalenie małych naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, dawniej: ziarniniak Wegenera; mikroskopowe zapalenie naczyń, eozynofilowa zairniniakowatość z zapaleniem naczyń, czyli zespół Churga i Strauss), zapalenie małych naczyń związane z kompleksami immunologicznymi (choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych — zespół Goodpastura, zapalenie naczyń z krioglobulinemią, zapalenie naczyń z immunoglobulinami klasy A — plamica Henocha i Schönleina, pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią), zapalenie naczyń różnego kalibru (choroba Behçeta, zespół Cogana) i zapalenie naczyń jednego narządu (leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry, izolowane zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego).

**Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń**, zwana dawniej ziarniniakiem Wegenera, charakteryzuje się martwym zapaleniem ziarniniakowym w obrębie górnych i dolnych dróg oddechowych, nerek, skóry i serca, a także innych narządów. Jest ciężką postępującą chorobą. U chorych stwierdza się występowanie przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych — świecenie cytoplazmatyczne (cANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies with cytoplasmic granular fluorescence*) — które są skierowane przeciwko proteinazie 3. Mogą one mieć znaczenie patogenetyczne.

Przeciwciała okołojądrowe skierowane przeciwko cytoplazmie neutrofilii (pANCA, *perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) najczęściej występują u chorych na **mikroskopowe zapalenie naczyń** (zajęcie nerek i płuc oraz skóry i nerwów obwodowych). Przeciwciała pANCA są skierowane przeciwko mieloperoksydazie.

**Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń**, dawniej nazywana zespołem Churga i Strauss, jest uogólnionym martwiczym zapaleniem naczyń z obfitymi

naciekami tkankowymi złożonymi z granulocytów kwasochłonnych i eozynofilią stwierdzoną we krwi obwodowej. Zapalenie naczyń współwystępuje z astmą i polipami nosa. W rozpoznaniu istotne jest wykazanie eozynofilii, przeciwciał pANCA, astmy, nacieków w płucach (stwierdzonych w badaniach obrazowych) oraz polineuropatii obwodowej [6].

**Twardzina układowa** (SSc — nie powinna być określana jako sklerodermia, bo choroba nie dotyczy tylko skóry) jest ciężką chorobą cechującą się zmianami naczyń, występowaniem autooprzeciwciał i postępującym włóknieniem skóry oraz narządów wewnętrznych. SSc należy odróżnić od twardziny miejscowej, będącej odrębną chorobą dermatologiczną. SSc występuje w kilku odmianach. Najczęściej stwierdza się SSc uogólnioną (symetryczną, szybko postępującą zmianę obejmującą twarz, proksymalne części kończyn i tułów, rozwijającą się razem z zajęciem narządów wewnętrznych) oraz SSc ograniczoną (nie mylić z miejscową), w której zmiany skórne poprzedzają występowanie zmian narządowych i dotyczą twarzy oraz dystalnych części kończyn. U prawie wszystkich chorych występuje objaw Raynauda, który może wyprzedzać występowanie innych objawów. U chorych występują przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe, przeciwko topoizomerazie I (Scl-70, *antibodies against topoisomerase I* — częściej w postaci uogólnionej), przeciwciała antycentromerowe (ACA, *anti-centromere antibodies* — częściej w postaci ograniczonej) i inne. Nadciśnienie płucne występuje częściej w postaci ograniczonej [7].

**Miopatie zapalne** to grupa chorób obejmująca zapalenie wielomięśniowe, zapalenie skórno-mięśniowe, martwicze autoimmunologiczne zapalenie mięśni i zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi. Przypuszcza się, że choroby te mają charakter autoimmunologiczny. Cechują je osłabienie mięśni i inne zmiany, w tym częste zajęcie płuc. U chorych występuje wiele rodzajów przeciwciał, a u części nie stwierdza się zmienionych autooprzeciwciał. Pomocne jest badanie histopatologiczne wycinka mięśniowego [8].

**Zespół antyfosfolipidowy** (APS, *antiphospholipid syndrome*), zwany zespołem Hughesa, jest chorobą związaną z działaniem autooprzeciwciał przeciwko kompleksom białkowo-fosfolipidowym, wywołującym zakrzepicę żylną, tętniczą oraz niepowodzenia położnicze. Wyróżnia się APS pierwotny i wtórny, czyli związany z inną CTD, najczęściej SLE. W rozpoznaniu istotne jest występowanie zakrzepicy, niepowodzeń położniczych, przeciwciał antykardiolipinowych, przeciwciał przeciwko  $\beta_2$ -glikoproteinie oraz antykoagulantu toczniowego. Obraz APS może być bardzo różnorodny, a przebieg bardzo ciężki [9].

**Zespół Sjögrena** jest chorobą autoimmunologiczną, w przebiegu której zapaleniu ulegają gruczoły wydzielania zewnętrznego, między innymi oka, jamy ustnej i innych części przewodu pokarmowego. Zespół Sjögrena sprzyja rozwojowi chłoniaków. Choroba może mieć charakter pierwotny, a może też towarzyszyć innym CTD. U chorych

stwierdza się przeciwciała SSA (Ro), SSB (La), Ro-52, a także przeciwciała przeciwjądrowe i RF [10].

**Mieszana choroba tkanki łącznej**, mimo że obejmuje objawy typowe dla innych CTD, nie jest zespołem nakładania, lecz odrębną jednostką chorobową [11].

Podsumowując, należy wskazać, że CTD są chorobami ogólnoustrojowymi o charakterze autoimmunologicznym, co odróżnia je od chorób autoimmunologicznych ukierunkowanych narządowo (np. zapalenie tarczycy typu Hashimoto).

U większości chorych występują autoprzeciwciała, które same w sobie nie są podstawą do rozpoznania. Zmiany narządowe są bardzo różnorodne, często dotyczą układu oddechowego i układu krążenia, przy czym częste jest zapalenie naczyń. Wszystkie choroby prowadzą też do zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym przyspieszonego rozwoju miażdżycy [12].

### Podsumowanie rozdziału

- Terminem CTD określamy dużą grupę chorób, które charakteryzują się zajęciem wielu narządów i układów, i które mają charakter autoimmunologiczny.
- W przebiegu CTD dochodzi do zajęcia układu krążenia i układu oddechowego.
- CTD prowadzą do zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz przyspieszonego rozwoju miażdżycy.

## DEFINICJA, KLASYFIKACJA I EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Nadciśnienie płucne (PH) jest rozpoznawane, gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary artery pressure*), mierzone w spoczynku podczas cewnikowania serca, wynosi  $\geq 25$  mm Hg [13], jednak w niedawno opublikowanym stanowisku ekspertów zaproponowano, aby PH rozpoznawać przy wartości mPAP  $> 20$  mm Hg [14]. Biorąc pod uwagę wyniki badania hemodynamicznego, w tym wartość ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP, *pulmonary artery wedge pressure*) i płucnego oporu naczyniowego (PVR, *pulmonary vascular resistance*), wyróżnia się PH przedwłośniczkowe (PAWP  $\leq 15$  mm Hg i PVR  $\geq 3$  jednostki Wooda [WU]), izolowane pozawłośniczkowe (PAWP  $> 15$  mm Hg i PVR  $< 3$  WU) i złożone poza- i przedwłośniczkowe (PAWP  $> 15$  mm Hg i PVR  $\geq 3$  WU). Na podstawie etiologii, patofizjologii, obrazu klinicznego i strategii leczenia przypadki PH klasyfikuje się do jednej z pięciu grup przedstawionych w tabeli 1 [14].

U pacjentów z CTD możliwe jest występowanie PH z różnych grup klinicznych. Przykładowo w grupie pacjentów z SSc trwającym  $\geq 3$  lat i zdolnością dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla ( $DL_{CO}$ )  $< 60\%$  wartości należącej, PH stwierdzono u 31% chorych, z czego PAH u 60%, PH w przebiegu choroby płuc u 27% i PH w przebiegu choroby lewej części serca u 21% [15].

**Tabela 1.** Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (PH)

### 1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)

- 1.1. Idiopatyczne PAH
- 1.2. Dziedziczne PAH
- 1.3. PAH wywołane przez leki lub toksyny
- 1.4. PAH związane z:
  - 1.4.1. Chorobami tkanki łącznej
  - 1.4.2. Zakażeniem HIV
  - 1.4.3. Nadciśnieniem wrotnym
  - 1.4.4. Wadami wrodzonymi serca
  - 1.4.5. Schistosomatozą
- 1.5. PAH z dobrą długotrwałą odpowiedzią na leczenie antagonistami wapnia
- 1.6. PAH z cechami zajęcia żył lub kapilar (PVOD/PCH)
- 1.7. Przetrwale PH noworodków

### 2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca

- 2.1. Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory
- 2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory
- 2.3. Wady zastawkowe
- 2.4. Wrodzone/nabyte choroby sercowo-naczyniowe prowadzące do pozawłośniczkowego PH

### 3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji

- 3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
- 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc
- 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi
- 3.4. Hipoksja bez choroby płuc
- 3.5. Wady rozwojowe płuc

### 4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne i inne zwężenia tętnic płucnych

- 4.1. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
- 4.2. Inne zwężenia tętnic płucnych:
  - 4.2.1. Mięsak lub *angiosarcoma*
  - 4.2.2. Inne nowotwory złośliwe: rak nerki, rak macicy, nowotwory germinalne jądra, inne nowotwory
  - 4.2.3. Nowotwory niezłośliwe: mięśniaki macicy
  - 4.2.4. Zapalenie tętnic bez choroby tkanki łącznej
  - 4.2.5. Wrodzone zwężenia tętnic płucnych
  - 4.2.6. Choroby pasożytnicze: hydatidoza

### 5. Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie

- 5.1. Choroby układu krwiotwórczego: przewlekła anemia hemolityczna, choroby rozrostowe szpiku
- 5.2. Choroby układowe i zaburzenia metaboliczne: histocytoza płucna, choroba Gauchera, choroby spichrzeniowe glikogenu, neurofibromatoza, sarkoidoza
- 5.3. Inne: przewlekła choroba nerek (leczona lub nieleczona dializą), włókniejące zapalenie śródpiersia
- 5.4. Złożone wady wrodzone serca

Z uwagi na możliwość leczenia swoistego szczególnie istotne jest wczesne rozpoznanie pacjentów z PAH — stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego PH, które nie jest wynikiem chorób płuc, CTEPH lub innych, sporadycznie występujących przyczyn przedwłośniczkowego PH (grupa 5 klasyfikacji klinicznej). PAH przyjmuje rozmaite postaci o podobnym obrazie klinicznym (tab. 1: grupa 1 PH) i praktycznie identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrążeniu płucnym [13].

W grupie pacjentów z PAH (mPAP  $\geq 25$  mm Hg) w Polsce ( $n = 970$ ) najczęściej rozpoznaje się idiopatyczne lub dziedziczne PAH (48%), PAH związane z wadą wrodzoną serca (37%) oraz PAH związane z CTD (14%) [16–18].

W rejestrze szkockim pacjenci z CTD stanowili 30% wszystkich pacjentów z PAH, w rejestrze amerykańskim 25%, a w rejestrze francuskim 15% [19].

SSc jest najczęściej występującą chorobą układową tkanki łącznej u pacjentów z PAH. Wśród pacjentów z CTD-PAH w Polsce najczęstszymi rozpoznaniami są: SSc (48%), MCTD (17%), RZS (11%) i SLE (10%) [16].

Częstość PAH u pacjentów z SSc w rejestrach różnych krajów oszacowano na 2,9%–19% [20, 21]. Ryzyko rozwoju PAH u tych chorych zwiększa się wraz z czasem trwania choroby. W obserwacji 15-letniej PAH rozpoznawano u 17% pacjentów z postacią ograniczoną i u 10% z postacią uogólnioną [21, 22].

W grupie polskich pacjentów z SSc nie oceniano częstości występowania PAH. Jednak biorąc pod uwagę liczbę pacjentów z rozpoznaniem SSc-PAH i liczbę pacjentów chorujących na SSc (według różnych źródeł od blisko 4000 do 10 000), można oszacować, że PAH jest zdiagnozowane u nie więcej niż 1,6% chorych z SSc [23, 24]. Świadczy to najpewniej o nieodpowiednim poziomie badań przesiewowych w kierunku PAH u pacjentów z SSc.

Rokowanie w grupie SSc-PAH jest złe i zależne od klasy czynnościowej w momencie rozpoznania choroby. W rejestrze francuskim, w którym 72% pacjentów była diagnozowana w klasie czynnościowej III lub IV według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), przeżycie po 1 roku, 3 i 5 latach obserwacji wynosiło odpowiednio 87%, 55% i 35% [25]. Z kolei w rejestrze PHAROS, w którym większość (59%) pacjentów miała postawione rozpoznanie PAH w I lub II klasie czynnościowej według WHO, przeżycia wynosiły odpowiednio 95%, 75% i 63% [26].

## Podsumowanie rozdziału

- CTD są trzecią co do częstości przyczyną PAH w Polsce. Największe ryzyko rozwoju PAH dotyczy pacjentów z SSc.
- Rozpowszechnienie PAH u pacjentów z SSc w Polsce jest mniejsze niż w krajach Europy Zachodniej, dlatego konieczne jest systematyczne prowadzenie badań przesiewowych w tej grupie chorych.
- Rokowanie u pacjentów z PAH związanym z SSc jest złe, ale ulega poprawie przy wczesnym rozpoznaniu.

## ROLA REUMATOLOGA W DIAGNOSTYCE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Nadciśnienie płucne może rozwinąć się w przebiegu większości CTD, ale zdecydowanie najczęściej występuje w przebiegu SSc oraz chorób z nią związanych, jak MCTD czy niektóre postacie zapaleń mięśni [27]. Najczęstszą postacią jest PAH, które dotyczy ok 8%–15% chorych na SSc [27, 28]. Wielonarządowy charakter CTD sprawia, że w ich przebiegu występują także inne postacie PH, między innymi PH na tle zakrzepowo-zatorowym (np. w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego) lub PH w przebiegu PVOD, spotykane też w SSc. Możliwe są także postacie mieszane PH, np. współistnienie PAH z PH w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc czy chorób serca [27].

W tabeli 2 zestawiono występowanie nadciśnienia płucnego u chorych z różnymi CTD. Należy podkreślić, iż większość badań dostarcza odmienne wyniki, co jest uwarunkowane odmiennością metod zastosowanych do wykrywania nadciśnienia płucnego, stosowania różnych kryteriów rozpoznawania CTD oraz prowadzenia badań w różnych populacjach.

**Tabela 2.** Występowanie nadciśnienia płucnego u chorych na układowe choroby tkanki łącznej (z różnych źródeł)

Choroba	Występowanie	Uwagi
Reumatoidalne zapalenie stawów	<1%	Często PH towarzyszy objawom zajęcia układu oddechowego
Toczeń rumieniowaty układowy	1%–3%	Niepomyślne rokowanie łączy się z klasą czynnościową III/IV WHO, zwiększonym średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej, skróconym wynikiem testu 6-minutowego marszu i zwiększonym stężeniem NT-proBNP
Układowe zapalenia naczyń	1%–3%; większa częstotliwość u chorych na zapalenia naczyń z występowaniem przeciwciał antyneutrofilowych (ok. 10%)	W większości przypadków PH spowodowane jest przez zatorowość płucną, PAH jest raczej rzadkie; zajęcie nerek i skóry często towarzyszy PH
Twardzina układowa	PAH 8%–15%; mieszane postacie PH są częstsze	Patrz tekst
Miopatie zapalne	5%–50%	Większa częstość występowania u chorych na śródmiąższową chorobę płuc i pacjentów z przeciwciałami przeciwko syntetazom aminoacylo-t-RNA. Częściej występuje w populacji azjatyckiej
Zespół antyfosfolipidowy	5%–15%	U większości chorych rozwija się przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH, a u niektórych PH po ostrej zatorowości płuc. Za czynnik ryzyka uważa się duże stężenie przeciwciał antyfosfolipidowych
Zespół Sjögrena	5%–20%	U większości chorych na pierwotny zespół Sjögrena PH związane jest ze zmianami w płucach. PAH jest względnie rzadkie. PH znacznie częściej występuje u kobiet rasy azjatyckiej z nieswoistym śródmiąższowym zapaleniem płuc. Czynnikiem ryzyka jest wczesne ujawnienie się objawu Raynauda
Mieszana choroba tkanki łącznej	2%–8%	Większa częstość występowania PH łączy się z bardziej zaznaczonymi objawami i zmianami przypominającymi SSc

Skróty: NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*), N końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; PAH (*pulmonary arterial hypertension*), tętnicze nadciśnienie płucne; PH (*pulmonary hypertension*), nadciśnienie płucne; SSc (*systemic sclerosis*), twardzina układowa; WHO (*World Health Organization*), Światowa Organizacja Zdrowia

Nadciśnienie płucne zawsze wiąże się z gorszym rokowaniem, włączając większe ryzyko zgonu. Rokowanie u chorych z PAH w przebiegu CTD zależy od choroby podstawowej, przy czym największe ryzyko zgonu stwierdzono u chorych na SSc [15, 27]. W analizie amerykańskiego rejestru REVEAL (*the Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management*) wykazano, że roczne przeżycie w grupie chorych z idiopatycznym PAH wynosiło 93%, podczas gdy u chorych z PAH w przebiegu CTD — 86%, w tym: 82% u chorych z PAH w przebiegu SSc, 88% u chorych z PAH w przebiegu MCTD, 94% w grupie chorych z PAH w przebiegu SLE i 96% w grupie chorych na PAH w przebiegu RZS [29].

Z uwagi na stosunkowo częste występowanie oraz progresywny przebieg choroby PAH jest obecnie drugą, obok śródmiąższowej choroby płuc, najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorych na SSc [30]. Rokowanie w PAH zależy od stopnia zaawansowania choroby.

Wczesne rozpoznanie PAH ma zatem kluczowe znaczenie dla poprawy rokowania, zwłaszcza że dostępne są leki mogące hamować progresję choroby.

Rozpoznanie PAH we wczesnym okresie nie jest łatwe ze względu na niską czułość i swoistość objawów klinicznych. We wczesnym okresie choroby pacjent może nie odczuwać żadnych dolegliwości, zwłaszcza że sprawność fizyczna chorych jest często ograniczona ze względu na bardzo powszechne w CTD dolegliwości ze strony układu ruchu. Po drugie, adaptacja pacjenta do przewlekle rozwijającego się procesu chorobowego powoduje, że objawy odczuwane są dopiero w bardzo zaawansowanej fazie. Po trzecie, zmniejszenie tolerancji wysiłku przy braku lub bardzo dyskretnych objawach przedmiotowych PH może być przeoczone lub mylnie interpretowane jako wyraz CTD lub wieku, zwłaszcza u pacjentów po 50. roku życia.

Wczesne rozpoznanie PH wymaga zatem czujności ze strony lekarzy opiekujących się pacjentami z CTD i regularnej oceny tych chorych pod kątem PH.

W praktyce klinicznej pomocna może być znajomość profilu pacjentów z większą podatnością na ryzyko rozwoju PH. Jak wspomniano powyżej, PAH występuje szczególnie często u chorych na SSc i CTD o podobnym obrazie klinicznym (MCTD, zespoły nakładania z SSc). Czynniki ryzyka PAH u chorych na SSc wymieniono w tabeli 3. Warto podkreślić, że PAH rozwija się stosunkowo często u chorych ze zmianami

skórnymi ograniczonymi do dystalnych części kończyn, często tylko palców (tzw. sklerodaktylia lub po prostu obrzęki palców), co może zostać łatwo przeoczone zarówno przez pacjenta, jak i personel medyczny. Bywa, że dopiero duszność wysiłkowa staje się przyczyną poszukiwania pomocy i postawienia diagnozy CTD. Niestety, w tym przypadku choroby płuc (PAH i/lub śródmiąższowa choroba płuc) są już zwykle w fazie zaawansowanej. W związku z powyższym, wszyscy pacjenci z objawem Raynauda (występującym u prawie wszystkich chorych na SSc od początku choroby), obecnymi przeciwciałami typowymi dla SSc (zwłaszcza ACA) i/lub mikroangiopatią typową dla SSc oraz nawet dyskretnymi zmianami skórnymi powinni być oceniani pod kątem PH. Odnosnie do teleangiektazji, warto pamiętać, że te typowe dla SSc mają kształt regularny (okrągły lub owalny) i zwykle są obecne na twarzy, rękach i/lub dekolcie.

W wytycznych międzynarodowych zaleca się regularne badania przesiewowe chorych na SSc oraz choroby z grupy SSc (j.w.) w kierunku PH [21, 31–33]. Badanie echokardiograficzne odgrywa główną rolę w badaniach przesiewowych. Znaczenie tego badania w diagnostyce PH u chorych z CTD zostało omówione w oddzielnym rozdziale. Niestety, w praktyce nie zawsze możliwa jest coroczna ocena wszystkich chorych za pomocą echokardiografii. Echokardiografia może dawać także wyniki fałszywie ujemne, zwłaszcza u pacjentów we wczesnym okresie PH, bez niedomykalności zastawki trójdzielnej, co uniemożliwia oszacowanie ciśnień w prawym sercu.

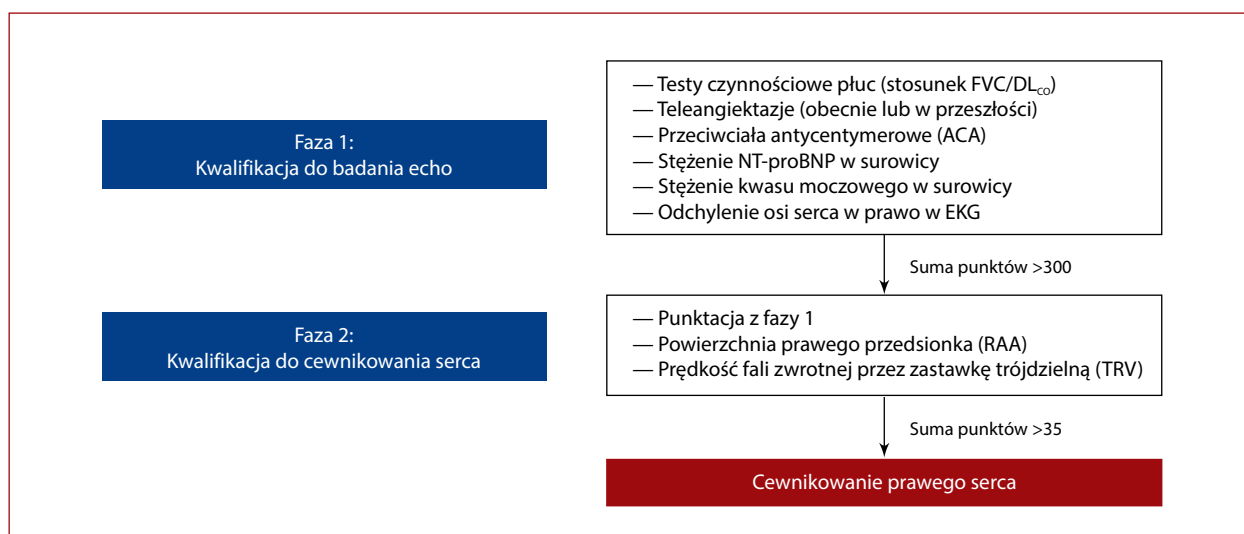
Uwzględnienie w ocenie przesiewowej innych parametrów klinicznych, czynnościowych i biochemicznych może poprawić wykrywalność PAH u chorych z CTD [21, 28, 31–33]. Algorytm DETECT, powstały w oparciu o analizę wspomnianego wyżej badania, ma na celu określenie ryzyka PAH u chorych na SSc [15]. Algorytm DETECT obejmuje dwa etapy: pierwszy ma ocenić konieczność wykonania echa, drugi — kwalifikację do cewnikowania prawego serca (ryc. 1). W pierwszym etapie uwzględnia się stosunek natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) do  $DL_{CO}$ , obecność teleangiektazji (obecnie lub w przeszłości), obecność przeciwciał antycentromerowych, stężenie NT-proBNP (*N-terminal pro brain natriuretic peptide*) i kwasu moczowego w surowicy oraz odchylenie osi serca w prawo w zapisie elektrokardiograficznym. Poszczególnym parametrom przypisywane są punkty na podstawie opracowanych nomogramów. Jeżeli suma punktów w pierwszym etapie przekracza 300, wskazuje to na konieczność wykonania badania echokardiograficznego. Drugi etap uwzględnia punktację z pierwszego etapu, prędkość fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną oraz wielkość prawego przedsionka serca (RAA, *right atrial area*). Podobnie jak w etapie pierwszym, wszystkim parametrom przypisuje się punktację na podstawie nomogramów. Suma punktów z drugiego etapu przekraczająca 35 wskazuje na konieczność cewnikowania prawego serca.

**Tabela 3.** Czynniki ryzyka tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) u chorych na twardzinę układową (SSc)

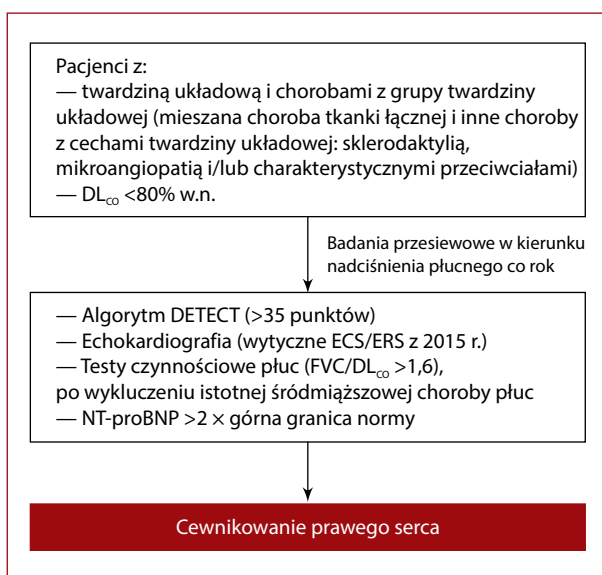
#### Czynniki ryzyka PAH u chorych na SSc

- Ograniczona postać SSc\*
- Obecność przeciwciał antycentromerowych (ACA)
- Obecność teleangiektazji
- Dłuższy czas trwania choroby
- Starszy wiek
- Podwyższone stężenie kwasu moczowego

\*Ograniczona postać SSc charakteryzuje się zajęciem skóry tylko w dystalnych odcinkach ciała (poniżej linii łokci i kolan, twarz zwykle też jest zajęta)



**Rycina 1.** Algorytm wykrywania tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu twardziny układowej: badanie DETECT [15]  
Skróty: DL<sub>CO</sub> (*diffusing capacity for carbon monoxide*), zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; FVC (*forced vital capacity*), natężona pojemność życiowa; NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*), N-końcowy peptyd natriuretyczny typu B



**Rycina 2.** Algorytm diagnostyczny w kierunku PH u pacjentów z SSc i innymi CTD z cechami SSc [32]  
Skróty: zob. ryc. 1

Algorytm DETECT okazał się bardziej czuły w porównaniu z badaniem echo (ocena zgodnie z wytycznymi ESC/ERS [*European Society of Cardiology; European Respiratory Society*]): czułość algorytmu DETECT wynosiła 96%, zaś badania echo 71%. Podobnie negatywna wartość predykcyjna algorytmu DETECT była wyższa (98%) w porównaniu z badaniem echo (89%). Kalkulator DETECT dostępny jest *online* na stronie internetowej oraz w postaci aplikacji ([www.skp.ptkardio.pl/osrodki\\_dorosli](http://www.skp.ptkardio.pl/osrodki_dorosli), [www.skp.ptkardio.pl/osrodki-dzieci](http://www.skp.ptkardio.pl/osrodki-dzieci)).

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami chorzy z SSc i innymi CTD z cechami SSc (sklerodaktylia, charakterystyczna mikroangiopatia i/lub przeciwciała) oraz wartościami DL<sub>CO</sub> <80% wartości należnych powinni być poddani corocznym badaniom przesiewowym w kierunku PH [32]. Pacjenci

z podejrzeniem PH w oparciu o algorytm DETECT (DETECT score >35 punktów), badanie echokardiograficzne, ze wskaźnikiem FVC/DL<sub>CO</sub> >1,6 i/lub stężeniem NT-proBNP przekraczającym dwukrotność górnej granicy normy (po wykluczeniu innych przyczyn) powinni być kierowani do ośrodków specjalizujących się w diagnostyce PH w celu wykonania cewnikowania prawego serca (ryc. 2).

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że zastosowanie w praktyce programów przesiewowych w kierunku PH umożliwi wcześniejszą diagnozę i leczenie PAH, co z kolei poprawia rokowanie w tej grupie chorych [21, 26, 32, 33].

### Podsumowanie rozdziału

- Do czynników ryzyka PAH u chorych z SSc należą: ograniczona postać SSc, obecność przeciwciał ACA, obecność teleangiektazji, dłuższy czas trwania choroby, starszy wiek oraz podwyższone stężenie kwasu moczowego.
- Badania przesiewowe w kierunku PH powinny opierać się na kompleksowej ocenie obejmującej: czynniki ryzyka, obraz kliniczny oraz wyniki badań dodatkowych, w tym: badań czynnościowych płuc (FVC, DL<sub>CO</sub>), stężenie NT-proBNP/BNP i kwasu moczowego.
- Algorytm DETECT ułatwia selekcję pacjentów, którzy wymagają badania echokardiograficznego lub cewnikowania prawego serca oraz zwiększa czułość rozpoznania PAH u chorych na SSc.
- Pacjenci z PH w przebiegu CTD powinni znajdować się pod opieką zespołu wielospecjalistycznego, w skład którego wchodzi między innymi reumatolog i kardiolog.

## TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE W CHOROBYCH TKANKI ŁĄCZNEJ — ROLA KARDIOLOGA W DIAGNOSTYCE

Zasadniczym celem diagnostyki kardiologicznej u pacjenta z podejrzeniem PAH jest ustalenie wskazań do diagnostyki

**Tabela 4.** Algorytm oceny prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego (PH) w echokardiografii przezklatkowej (TTE) [31]

Maksymalna prędkość fali zwrotnej zastawki trójdzielnej [m/s]	Obecność innych cech echokardiograficznych PH*	Echokardiograficzne prawdopodobieństwo PH
≤2,8 lub niemierzalne	Nie	Niskie
≤2,8 lub niemierzalne	Tak	Pośrednie
2,9–3,4	Nie	
2,9–3,4	Tak	Wysokie
>3,4	Niewymagane	

\* Przynajmniej 2 cechy z 3 kategorii, sugerujących:

- powiększenie prawej komory;
- wzrost ciśnień w pniu płucnym lub wzrost naczyniowego oporu płucnego;
- cechy wskazujące na wysokie ciśnienie w prawym przedsionku.

inwazyjnej (cewnikowanie prawego serca), ustalenie rozpoznania PH i jego typu oraz ustalenie możliwości włączenia leczenia swoistego PAH, co zależy od potwierdzenia PAH lub CTEPH.

Ustalono rozpoznanie SSc lub chorób z grupy SSc stanowi istotny czynnik ryzyka zarówno dla wystąpienia PAH o wybitnie niekorzystnym rokowaniu, jak również kilkakrotnie zwiększa ryzyko zakrzepicy żył głębokich, mogącej prowadzić do CTEPH [34]. Typowy dla SSc problem może stanowić współistnienie śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu CTD (z włączeniem patologii kapilar i drobnych żył płucnych), mogącej wykluczać pacjentów z terapii swoistych PAH. Za kryteria przemawiające za dominującą rolą etiologii płucnej przyjmuje się  $FEV_1/FVC < 70\%$ .

Diagnostyka PAH u pacjenta z CTD jest dokonywana z wykorzystaniem jednej z 2 ścieżek:

1. Oceny pacjenta z objawami sugerującymi PAH (trudnymi do odróżnienia od objawów płucnych powikłań SSc);
2. Oceny pacjenta bez swoistych objawów, poddawanego corocznym badaniom przesiewowym w przypadku CTD ze spektrum SSc.

Ocena pacjenta objawowego z CTD nie odbiega od kryteriów ogólnych stosowanych w PAH — typowe objawy nakazują wykonanie pilnego badania echokardiograficznego z oceną prawdopodobieństwa PH i jego klinicznych implikacji, natomiast pacjent bezobjawowy powinien być skierowany do kardiologa w celu badania echokardiograficznego w ramach programu skринingu:

- co rok (w razie wyboru echokardiograficznej strategii skринingu przy dobrej dostępności echokardiografii w ośrodku doświadczonym w ocenie krążenia prawostronnych jam serca);
- w razie pozytywnego testu przesiewowego, jeśli stosowana jest inna strategia skринingu (np. spirometria/biomarkery, algorytm DETECT z wskaźnikiem po I kroku ponad 300 punktów).

Echokardiografia jest podstawową metodą nieinwazyjną określającą prawdopodobieństwo PH. Jego ocena wymaga wykonania pomiaru prędkości maksymalnej fali zwrotnej zastawki trójdzielnej i fenotypowych cech charakterystycznych dla obrazu serca w PH. Badanie powinno być wykonane przez ośrodek doświadczony w ocenie krążenia płucnego, w optymalnej jakości technicznej,

z wykorzystaniem projekcji optymalizowanych dla oceny prawostronnych jam serca [35]. Zasady oceny przedstawia tabela 4.

U pacjenta objawowego z CTD stwierdzenie prawdopodobieństwa pośredniego lub wysokiego stanowi odpowiednio względne (klasa zaleceń IIa/B) lub bezwzględne (I/C) wskazanie do pełnej oceny PH w specjalistycznym ośrodku z uwzględnieniem cewnikowania prawego serca.

U pacjenta bezobjawowego z SSc stwierdzenie prawdopodobieństwa pośredniego stanowi względne wskazanie do cewnikowania prawostronnego (klasa zaleceń IIa/B), natomiast prawdopodobieństwo wysokie przy jakiegokolwiek CTD — bezwzględne (I/C) wskazanie do pełnej oceny PH w specjalistycznym ośrodku z uwzględnieniem cewnikowania.

W razie wykorzystania echokardiografii jako drugiego kroku algorytmu DETECT kluczowa jest ocena echokardiograficzna maksymalnego (końcowoskurczowego) pola prawego przedsionka ocenianego w projekcji czterojamowej oraz prędkości maksymalnej fali zwrotnej niedomykalności trójdzielnej. W przypadku przekroczenia progu 35 punktów w drugim kroku algorytmu DETECT wskazane jest cewnikowanie prawostronne w eksperckim ośrodku zajmującym się PH.

U większości pacjentów dla wykluczenia składowej choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic płucnych niezależnie od wywiadu niezbędne jest wykonanie scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej płuc, opcjonalnie angiografii płucnej metodą tomografii komputerowej lub w czasie cewnikowania prawego serca. Wysokorozdzielcza tomografia komputerowa płuc umożliwia identyfikację rzadkich przypadków zarostowej choroby żył płucnych lub włósniczkowej naczyniakowatości płucnej, wymagających odmiennego postępowania leczniczego.

Cewnikowanie prawego serca jest metodą diagnostyczną pozwalającą definitywnie ustalić wskaźniki hemodynamiczne, określające średnie ciśnienie w pniu płucnym (mPAP), naczyniowy opór płucny (z wykorzystaniem testów odwracalności po podaniu tlenu azotu lub analogów prostacykliny) i ewentualnie gradient przezpłucny, konieczne dla ustalenia diagnozy PAH (patrz rozdział o klasyfikacji i kryteriach) i decyzji o włączeniu terapii



swoistych. W granicznych przypadkach wymagających różnicowania postaci przed- i pozawłósczkowej badanie można rozszerzyć o ocenę wysiłkową lub po dożylnym obciążeniu 500 ml płynu. Istniejące zalecenia terapeutyczne zostały ustalone w badaniach pacjentów spełniających tradycyjną definicję PH, tj. z wartością mPAP  $\geq 25$  mm Hg.

### Podsumowanie rozdziału

- Bezobjawowi pacjenci z CTD ze spektrum SSc powinni być poddawani corocznej ocenie przesiewowej ukierunkowanej na rozpoznanie PH. W warunkach polskich preferowaną, najbardziej uniwersalną metodą może być echokardiografia (zalecana niezależnie od wyniku DL<sub>CO</sub>). W innych typach CTD echokardiografia wykonywana jest w przypadku klinicznego podejrzenia PH.
- Decyzję o wskazaniach do cewnikowania prawego serca jako rozstrzygającej metody diagnostycznej podejmuje kardiolog, a badanie powinno być wykonane w ośrodku wyspecjalizowanym w opiece nad pacjentami z PH. Algorytm DETECT jest przydatny w kwalifikacji pacjentów do cewnikowania prawego serca
- Ostateczne ustalenie typu PH i zasadności włączenia do programu terapeutycznego u pacjentów z CTD powinno być podejmowane w ośrodkach wyspecjalizowanych w opiece nad pacjentami z PH.

## LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Chorzy z CTD, u których rozpoznajemy PAH, powinni być leczeni tak samo jak wszyscy pozostali chorzy z PH kategorii pierwszej, według obowiązujących zasad. Wynika to z faktu, że w większości dużych randomizowanych badań, przeprowadzanych w celu rejestracji leków stosowanych w PAH, około 30% chorych stanowili chorzy z CTD [31, 36].

Jedyną różnicą jest to, że u chorych z CTD-PAH nie zaleca się stosowania dużych dawek antagonistów wapnia, gdyż pozytywną odpowiedź stwierdzono u mniej niż 1% chorych [37]. Nie stosuje się także leków przeciwwkrzepliwych ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka krwawienia [38].

Leczenie PAH odbywa się zawsze w ośrodku referencyjnym. W Polsce są aktualnie 24 ośrodki referencyjne leczenia PAH dla dorosłych i 9 ośrodków pediatrycznych (ośrodki leczenia PAH w Polsce: [https://www.skp.ptkardio.pl/osrodki\\_dorosli/](https://www.skp.ptkardio.pl/osrodki_dorosli/), <https://www.skp.ptkardio.pl/osrodki-dzieci/>).

### Zalecenia ogólne

- Zachęcanie chorych do aktywności fizycznej limitowanej objawami i nadzorowana rehabilitacja;
- Szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom;
- Należy rozważyć suplementację żelaza u pacjentów z niedoborem żelaza: osoczowa ferrytyna  $< 100$   $\mu\text{g/l}$  lub ferrytyna  $100$ – $299$   $\mu\text{g/l}$  przy saturacji transferryny  $< 20\%$ ;
- Stosowanie diuretyków u chorych z zatrzymaniem płynów;

- Tlenoterapia, gdy ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej jest obniżone  $< 60$  mm Hg lub gdy saturacja tlenu we krwi tętniczej wynosi  $< 91\%$  — zaleca się stosowanie tlenu przez co najmniej 15 godzin dziennie.

### Swoista farmakoterapia (celowana na tętniczki płucne)

W leczeniu PAH stosujemy trzy grupy leków:

- leki wpływające na **szlak endoteliny**: antagoniści receptora endoteliny (ERA), do których należą ambri-sentan, bosentan i macitentan;
- leki wpływające na **szlak tlenu azotu**: inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) — są to sildenafil, tadalafil, wardenafil i stymulatory cykazy guanylowej (sGC) — riociguat;
- leki wpływające na **szlak prostacyklinowy**: prostacykliny, do których należą beraprost, epoprostenol, iloprost, treprostinil i agoniści receptora prostacyklinowego IP — selexipag.

W ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia dla leczenia PAH w Polsce możemy stosować bosentan, macitentan, sildenafil, riociguat, epoprostenol (dożylnie), iloprost (wziewnie), treprostinil (*sub cutem*) oraz selexipag.

Wszystkie wymienione leki mają efekt wazodylatacyjny i obniżają ciśnienie w tętnicy płucnej, ale także działają antyproliferacyjnie, zmniejszając proliferację komórek śródbłonna i mięśni gładkich tętniczek płucnych. Najsilniejsze działanie wykazują prostacykliny stosowane parenteralnie; dodatkowo są one najsilniejszymi endogennymi inhibitorami agregacji płytek krwi [31].

Podstawą do wyboru początkowej terapii, jak i momentu eskalacji terapii w obserwacji odległej, jest ocena ryzyka zgonu w ciągu roku. Istnieje kilka narzędzi stratyfikacji ryzyka: skala REVEAL 2 [39], ocena ryzyka na podstawie rejestru szwedzkiego [40], francuskiego [41], COMPERA [42] oraz tabeli ryzyka ESC [31]. W naszym kraju najczęściej prowadzi się stratyfikację ryzyka, używając tabeli ryzyka ESC (tab. 5). Ryzyko zgonu ocenia się w momencie wyjściowym, a następnie w odstępach 4–6 miesięcy, uwzględniając zestaw danych pochodzących z oceny klinicznej, testu 6-minutowego marszu, spiroergometrii, markerów biochemicznych, badania echokardiograficznego i cewnikowania prawego serca. Chociaż PAH związane z CTD jest chorobą bardziej agresywną niż idiopatyczne PAH, powyższy sposób prowadzenia stratyfikacji ryzyka został zwalidowany także w tej grupie chorych [43].

Wyniki leczenia PAH są tym lepsze, im wcześniej zaczęnie się terapię. Dotyczy to wszystkich chorych z PAH, oraz z CTD-PAH. W rejestrze francuskim przeżycie 3-letnie u chorych z SSc wynosiło 80%, kiedy leczenie rozpoczęto w II stopniu skali NYHA (*New York Heart Association*), 72% — w III, a 30% — w IV [43]. Istnieją także dowody na to, iż u chorych z CTD-PAH przeżycie jest lepsze, jeżeli leczenie włącza się w wyniku skriningu, niż kiedy rozpoznanie i leczenie następuje w związku z nasileniem objawów klinicznych [44].

**Tabela 5.** Ocena ryzyka w tętnicznym nadciśnieniu płucnym (PAH)

Wskaźniki prognostyczne* (szacowana śmiertelność roczna)	Niskie ryzyko <5%	Pośrednie ryzyko 5%–10%	Wysokie ryzyko >10%
Objawy kliniczne niewydolności prawej komory	Nie	Nie	Tak
Tempo narastania objawów	Brak	Wolne	Szybkie
Omdlenia	Brak	Sporadyczne	Częste
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Spiroergometryczna próba wysiłkowa	Szczytowe $VO_2$ >15 ml/min/kg (>65% wartości należnej) nachylenie $VE/VCO_2$ <36	Szczytowe $VO_2$ 11–15 ml/min/kg (35%–65% wartości należnej) nachylenie $VE/VCO_2$ 36–44,9	Szczytowe $VO_2$ <11 ml/min/kg (<35% wartości należnej) nachylenie $VE/VCO_2$ <45
Stężenie NT-proBNP w osoczu	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Badania obrazowe (echokardiografia, rezonans magnetyczny)	Powierzchnia RAA < 18 cm <sup>2</sup> , bez płynu w osierdziu	Powierzchnia RAA 18–26 cm <sup>2</sup> , brak lub minimalna ilość płynu w osierdziu	Powierzchnia RAA >26cm <sup>2</sup> , płyn w osierdziu
Hemodynamika	RAP <8 mm Hg CI $\geq$ 2,5 l/min/m <sup>2</sup> SVO <sub>2</sub> >65%	RAP 8–14 mm Hg CI 2,0–2,4 l/min/m <sup>2</sup> SVO <sub>2</sub> 60%–65%	RAP >14 mm Hg CI <2,0 l/min/m <sup>2</sup> SVO <sub>2</sub> <60%

Skróty: NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), N końcowy propeptyd natriuretyczny; CI (cardiac index), wskaźnik sercowy; RAA (right atrial area), wielkość prawego przedsionka serca; RAP (right atrial pressure), ciśnienie w prawym przedsionku; SVO<sub>2</sub> (venous oxygen saturation), żylna nasycenie tlenem; VE (minute ventilation), wentylacja minutowa; VCO<sub>2</sub> (carbon dioxide production), produkcja dwutlenku węgla; VO<sub>2</sub> (oxygen consumption), zużyty tlen; WHO (World Health Organization), Światowa Organizacja Zdrowia

Według zaleceń ESC oraz Światowego Forum Nadciśnienia Płucnego przy niskim lub pośrednim ryzyku zgonu terapię powinno się rozpocząć od leczenia dwoma lekami doustnymi z dwóch różnych grup (ERA + PDE-5) [31, 45]. Program lekowy NFZ nie refunduje takiego postępowania; należy zaczynać od jednego leku, ale w przypadku nieskuteczności terapii można dodać kolejny. Eksperti z obu Towarzystw piszący tę opinię sugerują, aby usunąć tę lukę z programu terapeutycznego, jako niezgodną z aktualnymi zaleceniami ESC/ESR, tym bardziej, że nie jest to uzasadnione kwestiami finansowymi, jako że obecnie dostępne są generyczne doustne leki z grupy ERA i PDE-5 w niskich cenach. Kiedy wyjściowo chory należy do grupy wysokiego ryzyka, leczenie zaczyna się od terapii skojarzonej, w skład której wchodzi prostacyklina.

Istotą prowadzenia terapii chorego z PAH jest utrzymywanie ocenianych parametrów w profilu niskiego ryzyka zgonu, co jest równoznaczne z dobrym rokowaniem. Jeżeli część tych parametrów mieści się w profilu pośredniego lub wysokiego ryzyka, oznacza to, że chory jest nieodpowiednio leczony i trzeba zintensyfikować jego terapię, dodając kolejny lek, zamieniając na silniejszy lub zwiększając dawkę [46].

Gdy terapia trójlekowa jest nieskuteczna, chorzy powinni być kierowani do przeszczepienia płuc. Przeszczepienie płuc nie jest przeciwwskazane u chorych z CTD-PAH [47], aczkolwiek wskazania i przeciwwskazania muszą uwzględniać ocenę innych narządów, które mogą być zajęte, szczególnie dotyczy to układu pokarmowego (choroby refluksowej i choroby jelit), serca, nerek i skóry [47].

Mimo stosowania swoistej farmakoterapii rokowanie u chorych z CTD, a w szczególności u chorych z SSc i chorobami z jej kręgu, jest gorsze niż u chorych z idiopatycznym PAH [48, 49]. Wyniki ostatniej metaanalizy z 2021 roku, obejmującej 12 badań randomizowanych (N-4329 n-1267 CTD-PAH) i 19 rejestrów (N-9739 n-4008 CTD-PAH) z co najmniej 30-osobowymi podgrupami z CTD-PAH z lat 2000–2019,

wykazały nieco mniejszą śmiertelność u chorych z CTD, aczkolwiek wciąż większą niż w innych grupach chorych z PAH. Przeżycie 3-letnie było niższe u chorych z CTD-PAH w porównaniu z wszystkimi chorymi, odpowiednio 62% vs 72%. Przeżycie 3-letnie chorych z CTD-PAH po roku 2010 było lepsze niż przed 2010 rokiem, odpowiednio: 73% vs 65% [50].

W badaniu randomizowanym obejmującym 111 chorych ze spektrum SSc, 3-miesięczne leczenie dożylnym wlewem epoprostenolu poprawiało wydolność fizyczną, parametry hemodynamiczne i klasę czynnościową WHO [51].

Analiza podgrup chorych z CTD-PAH lub SSc z badań randomizowanych, w których podawano sildenafil, tadalafil, bosentan, ambrisentan, macitentan, treprostinil w formie podskórnej, riociguat i seleksypag, wykazały korzystny wpływ wymienionych leków, aczkolwiek nie zawsze była to poprawa istotna statystycznie. Część tych badań pokazała, że efekt leczenia był mniejszy u chorych z CTD-PAH niż u chorych z idiopatycznym PAH [52]. Mogło wynikać to z faktu, że CTD, będąc chorobami ogólnoustrojowymi, powodują uszkodzenie wielu narządów [27]. Pewien wpływ na te wyniki mogła mieć także mała liczebność podgrup CTD-PAH, utrudniająca osiągnięcie wyników istotnych statystycznie. Często punktem końcowym tych badań był test 6-minutowego marszu, który u chorych z CTD może wypaść gorzej z powodu występujących u nich problemów mięśniowych, stawowych lub zmęczenia związanego z chorobą podstawową [27].

Od roku 2013, kiedy to ukazały się badania SERAPHIN, GRIPHON i AMBITION, analiza podgrup z CTD-PAH wykazała istotną redukcję złożonego punktu końcowego. We wspomnianych badaniach punkt końcowy obejmował chorobowość i śmiertelność, oceniano czas od włączenia badanego leku do pierwszego incydentu (zgonu, pogorszenia, hospitalizacji w celu włączenia prostacyklin, przeszczepienia płuc lub septostomii). Poza tym w badaniu SERAPHIN i GRIPHON już wyjściowo odpowiednio 64% i 80% pacjen-

tów otrzymywało leczenie swoiste PAH, więc dołączenie badanego leku często stanowiło element terapii złożonej [53–56]. W badaniu AMBITION wykazano dodatkowo, że podobnie jak w całej grupie, u chorych z CTD oraz u chorych z SSc, początkowe leczenie tadalafilami i bosentanem było korzystniejsze niż początkowa monoterapia [53].

We wspomnianej już metaanalizie z 2021 roku, na podstawie 5 badań randomizowanych oceniających czas do incydentu — śmiertelność/chorobowość, wykazano taką samą 36-procentową redukcję ryzyka incydentu śmiertelność/chorobowość u leczonych z porównaniu z grupą placebo, zarówno w całej grupie, jak i podgrupie z CTD-PAH [46].

### Podsumowanie rozdziału

- PAH u chorych z CTD, a w szczególności u z SSc charakteryzuje się wysoką śmiertelnością.
- Rokowanie można poprawić poprzez jak najwcześniejsze włączenie leczenia swoistego, najlepiej na podstawie skriningu.
- Leczenie swoiste powinno być agresywne i obejmować początkową terapią złożoną.
- Leczenie swoiste stosowane u chorych z CTD-PAH poprawia jakość życia, wydolność fizyczną, hemodynamikę i zmniejsza śmiertelność/chorobowość.

## CZY ROZPOZNANIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO ZMIENIA POSTĘPOWANIE U CHOREGO NA UKŁADOWE CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ

Przyczyny i mechanizmy rozwoju CTD nie są znane, dlatego leczenie sprowadza się do stosowania leków immunosupresyjnych i leczenia objawowego zmian narządowych. Istotą autoimmunizacji jest wytworzenie odporności przeciwko własnym antygenom. Wobec braku możliwości korekcji zaburzonej tolerancji immunologicznej leczenie sprowadza się do zmniejszania ogólnej odpowiedzi odpornościowej. Stosowane leki łączą w sobie działanie immunosupresyjne, przeciwzapalne i antyproliferacyjne, a rozgraniczenie tych działań jest trudne. Jeżeli u chorego na CTD występuje PAH, to należy rozważyć następujące zagadnienia dotyczące wzajemnych relacji leczenia CTD i PAH:

- Czy zmniejszenie ogólnej aktywności procesu chorobowego w CTD zmniejsza występowanie i nasilenie PAH?
- Czy leki stosowane u chorych na CTD (np. objawowe — działające na zmiany narządowe) mogą nasilać (lub nawet wywołać) wystąpienie PAH w omawianej grupie chorych?
- Czy leki stosowane u chorych na CTD mogą wchodzić w interakcje z leczeniem PAH i tym samym jednocześnie podawanie leków z obu wymienionych grup wymaga modyfikacji sposobu ich współstosowania?

Przedstawione problemy terapeutyczne w większości nie mają jednoznacznego rozwiązania.

Występowanie PAH u chorych na CTD przedstawiono we wcześniejszych częściach pracy. Przeważa przekonanie, że rozwój PAH jest wyrazem ciężkiego przebiegu choroby, ale nie ma jednoznacznych powiązań z innymi wskaźnikami aktywności procesu chorobowego. Co więcej, obraz kliniczny chorób z grupy CTD jest bardzo zróżnicowany. Mimo braku badań można przypuszczać, że rozwój PAH ma wspólną patogenezę z innymi zmianami narządowymi, dlatego wczesne i długotrwałe zmniejszenie aktywności choroby jest korzystne dla krążenia płucnego. Wykrycie PAH najczęściej następuje jednak tak późno, że sama redukcja aktywności choroby nie wystarcza do opanowania PAH. Opisano przypadek ustąpienia PAH i choroby śródmiąższowej płuc u chorego na SLE po zastosowaniu mykofenolanu mofetylu [57]. Jest to zgodne z badaniami modeli zwierzęcych, w których wykazano, że aktywny metabolit mykofenolanu mofetylu hamuje przebudowę ścian tętnic płucnych u szczurów. Podobne, intensywne leczenie SLE przy pomocy cyklofosfamidami i glikokortykosteroidami może łączyć się z zmniejszeniem PAH [58]. Wykazano również, że PH towarzyszy zwiększona aktywność mineralokortykosteroidów, a zahamowanie tej aktywności przez zastosowanie odpowiednich leków jest korzystne dla pacjenta. Stosowanie glikokortykosteroidów może wiązać się z ich działaniem niepożądanym, przypominającym działanie mineralokortykosteroidów, co należy mieć na uwadze.

Podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych łączy się z hamowaniem wytwarzania prostaglandyn. Jest to działanie niepożądane u chorych na PH i powinno być uwzględnione w planowaniu długoterminowej terapii.

Nie ma wiarygodnych danych wskazujących na uszkodzenie płuc i wystąpienie PAH u chorych leczonych lekami immunosupresyjnymi. Nieliczne opisy przypadków odnoszą się raczej do powikłań infekcyjnych uszkadzających płuca i wtórnie mogących sprzyjać rozwojowi PAH, niż do bezpośredniego działania immunosupresantów wywołującego PAH.

Pojedyncze opisy przypadków sugerują, że leflunomid — lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD, *disease-modifying antirheumatic drugs*) — może wywoływać PAH. Leflunomid ulega przemianie do teriflunomidu, który hamuje syntezę nukleotydów pirymidynowych *de novo*. Poza tym hamuje aktywność cyklooksygenazy-2, a tym samym wytwarzanie prostaglandyny E<sub>2</sub>. Ten mechanizm może łączyć się z rozwojem PAH [59]. Leflunomid jest też łączony ze sporadycznym rozwojem choroby śródmiąższowej płuc u chorych na RZS [60].

Inny DMARD — metotreksat w dużych dawkach działa antyproliferacyjnie, a w mniejszych stężeniach wykazuje działanie przeciwzapalne, wpływając na przemiany adenyzy. Stosowanie metotreksatu jest łączone z włóknieniem płuc, ale większość współczesnych badań wskazuje na działanie przeciwne — zahamowanie procesu zapalnego zmniejsza rozwój włóknienia płuc [62]. Brak udokumentowania, jak metotreksat wpływa na rozwój PAH. Metotreksat

jest stosowany również w rozrostowych chorobach układu krwiotwórczego. Opisano korzystne działanie metotreksatu na PH u chorych na białaczkę T-limfocytową [63]. Inne leki, o których wiadomo, iż mogą wywoływać PAH, praktycznie nie są stosowane (i nie powinny być) u chorych na CTD.

Opisy pojedynczych przypadków i niekontrolowane obserwacje kliniczne wskazują na możliwość łączenia leków immunosupresyjnych z lekami stosowanymi w terapii PAH. Wydaje się, że działają one synergistycznie. Opisano niekorzystne działanie bosentanu u chorych na SSc wyrażające się nasileniem zapalenia stawów, a także zwiększeniem hepatotoksyczności metotreksatu [64]. Próbuje się to tłumaczyć hamującym działaniem bosentanu na endogenne wydzielanie glikokortykosteroidów. Trzeba jednak pamiętać, że proces zapalny u chorych na SSc ujawnia się tylko we wczesnych okresach choroby lub w zespołach nakładania SSc i innych CTD.

### Podsumowanie rozdziału

- U pacjentów z CTD powikłanej PAH należy zwalczać chorobę podstawową oraz PAH bez konieczności modyfikacji obu strategii terapeutycznych.
- Zwiększenie liczby stosowanych leków podnosi ryzyko niekorzystnych interakcji i wymaga bardziej intensywnego nadzoru terapeutycznego.
- Wystąpienie PAH zmniejsza tolerancję wysiłku u chorego, co może wymagać zmiany stylu życia, unikania zakażeń dróg oddechowych i zmiany stosowanej rehabilitacji.

## PODSUMOWANIE

W przebiegu CTD dochodzi do zajęcia różnych narządów i układów, w tym układu krążenia i układu oddechowego. Jednym z powikłań CTD najbardziej obciążającym rokowanie jest PH. Etiologia PH u chorych z CTD jest heterogenna: PAH, PH wtórne do śródmiąższowej choroby płuc, pozawłóścińckowe PH wtórne do chorób lewego serca lub CTEPH. Ponadto u pacjenta może współistnieć kilka mechanizmów PH, co znacznie utrudnia diagnostykę i leczenie. W przebiegu CTD, PAH występuje najczęściej u chorych z SSc (ok. 8%–12% pacjentów). Podejrzanie PH powinno zostać wysunięte na podstawie objawów klinicznych przez opiekującego się pacjentem reumatologa lub kardiologa. Objawowego pacjenta należy skierować do ośrodka kardiologicznego w celu diagnostyki PH. U bezobjawowych chorych z SSc należy rozważyć wykonanie badania echokardiograficznego każdego roku lub w razie pozytywnego testu przesiewowego, jeśli stosowana jest inna strategia skriningu (np. spirometria/biomarkery; algorytm DETECT z wskaźnikiem ponad 300 punktów po I kroku). Kliniczne podejrzenie PH zawsze wymaga potwierdzenia podczas RHC, które pozwala także ustalić mechanizm PH. Pacjenci z potwierdzonym PAH powinni zostać skierowani do kardiologicznego ośrodka referencyjnego, by rozpocząć leczenie celowane. Opieka nad pacjentami z CTD wymaga współpracy reumatologa zajmującego się

chorobą podstawową oraz kardiologa odpowiadającego za diagnostykę i redukcję PH.

### Informacje o artykule

**Konflikt interesów:** OK-B otrzymała honoraria i/lub dotacje na wsparcie kongresowe od Bayer, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Gilead, Inventiva, Janssen-Cilag, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz. TM-K otrzymał honoraria i/lub wsparcie kongresowe od Bayer, Janssen-Cilag, MSD, AOP Orphan.

### Piśmiennictwo

1. Mani P, Gonzalez D, Chatterjee S, et al. Cardiovascular complications of systemic sclerosis: what to look for. *Cleve Clin J Med.* 2019; 86(10): 685–695, doi: [10.3949/ccjm.86a.18109](https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.18109), indexed in Pubmed: 31597076.
2. Attanasio U, Cuomo A, Pirozzi F, et al. Pulmonary hypertension phenotypes in systemic sclerosis: the right diagnosis for the right treatment. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(12): 4430, doi: [10.3390/ijms21124430](https://doi.org/10.3390/ijms21124430), indexed in Pubmed: 32580360.
3. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *Int J Rheum Dis.* 2017; 20(1): 5–24, doi: [10.1111/1756-185X.13001](https://doi.org/10.1111/1756-185X.13001), indexed in Pubmed: 28205373.
4. Kucharz EJ. Reumatoidalne zapalenie stawów. In: Puszczewicz MJ. ed. Wielka Interna. Reumatologia. Medical Tribune, Warszawa 2016: 79–95.
5. Majdan M. Toczeń rumieniowaty układowy. Termedia, Poznań 2015.
6. Kucharz EJ. Zapalenia naczyń. In: Zimmermann-Górska I. ed. Terapia w chorobach reumatycznych. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2018: 204–250.
7. Hachulla E, Czirják L. EULAR Textbook on systemic sclerosis. BMJ Group, London 2013.
8. Kucharz EJ. Idiopatyczne miopatie zapalne. In: Puszczewicz MJ. ed. Wielka Interna. Reumatologia. Medical Tribune, Warszawa 2016: 158–168.
9. Zawilska K, Zimmermann-Górska I. Zespół antyfosfolipidowy. In: Zimmermann-Górska I. ed. Terapia w chorobach reumatycznych. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2018: 270–287.
10. Kucharz EJ. Zespół Sjögrena. In: Olesińska MJ. ed. Reumatologia w gabinecie lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2019: 359–367.
11. Olesińska M, Felis-Giemza A. Mieszana choroba tkanki łącznej. In: Zimmermann-Górska I, Felis-Giemza A. ed. Terapia w chorobach reumatycznych. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2018: 171–189.
12. Kucharz EJ. Chronic inflammation-enhanced atherosclerosis: can we consider it as a new clinical syndrome? *Med Hypotheses.* 2012; 78(3): 396–397, doi: [10.1016/j.mehy.2011.11.020](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.11.020), indexed in Pubmed: 22182962.
13. Perez Vd. Faculty Opinions recommendation of 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.
14. Simonneau G, Montani D, Celermajer D, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1801913, doi: [10.1183/13993003.01913-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018).
15. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. DETECT study group. 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.
16. Kopeć G, Kurzyńska M, Mroczek E, et al. Characterization of patients with pulmonary arterial hypertension: data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL). *J Clin Med.* 2020; 9(1): 173, doi: [10.3390/jcm9010173](https://doi.org/10.3390/jcm9010173), indexed in Pubmed: 31936377.

17. Kwiatkowska J, Zuk M, Migdal A, et al. Children and adolescents with pulmonary arterial hypertension: baseline and follow-up data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL). *J Clin Med*. 2020; 9(6): 1717, doi: [10.3390/jcm9061717](https://doi.org/10.3390/jcm9061717), indexed in Pubmed: 32503164.
18. Kopeć G, Kurzyna M, Mroczek E, et al. Database of pulmonary hypertension in the Polish population (BNPPL): design of the registry. *Kardiol Pol*. 2019; 77(10): 972–974, doi: [10.33963/KP.14988](https://doi.org/10.33963/KP.14988), indexed in Pubmed: 31553328.
19. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(Suppl 25): D51–D59, doi: [10.1016/j.jacc.2013.10.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.023), indexed in Pubmed: 24355642.
20. Niklas K, Niklas A, Mularek-Kubzdela T, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(28): e11437, doi: [10.1097/MD.00000000000011437](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011437), indexed in Pubmed: 29995796.
21. 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.
22. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(6): 1625–1635, doi: [10.1002/art.38390](https://doi.org/10.1002/art.38390), indexed in Pubmed: 24591477.
23. Kanecki K, Goryński P, Tarka P, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis (ssc) in Poland — differences between rural and urban regions. *Ann Agric Environ Med*. 2017; 24(2): 240–244, doi: [10.5604/12321966.1233570](https://doi.org/10.5604/12321966.1233570), indexed in Pubmed: 28664701.
24. Sierakowski S, Sierakowska M. Systemic scleroderma. In: Gajewski P, Szczeklik M. ed. *Interna Szczekilka — Internal Medicine Textbook*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020: 2060–2069.
25. Weatherald J, Boucly A, Launay D, et al. Haemodynamics and serial risk assessment in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018; 52(4): 1800678, doi: [10.1183/13993003.00678-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00678-2018), indexed in Pubmed: 30209196.
26. Kolstad KD, Li S, Steen V, et al. PHAROS Investigators. Long-term outcomes in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension from the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma registry (PHAROS). *Chest*. 2018; 154(4): 862–871, doi: [10.1016/j.chest.2018.05.002](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.05.002), indexed in Pubmed: 29777655.
27. Vonk MC, Vandecasteele E, van Dijk AP. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases, new evidence and challenges. *Eur J Clin Invest*. 2021; 51(4): e13453, doi: [10.1111/eci.13453](https://doi.org/10.1111/eci.13453), indexed in Pubmed: 33216992.
28. Jiang Y, Turk MA, Pope JE. Factors associated with pulmonary arterial hypertension (PAH) in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmun Rev*. 2020; 19(9): 102602, doi: [10.1016/j.autrev.2020.102602](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102602), indexed in Pubmed: 32659476.
29. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010; 138(6): 1383–1394, doi: [10.1378/chest.10-0260](https://doi.org/10.1378/chest.10-0260), indexed in Pubmed: 20507945.
30. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(10): 1809–1815, doi: [10.1136/ard.2009.114264](https://doi.org/10.1136/ard.2009.114264), indexed in Pubmed: 20551155.
31. 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 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.
32. Frost A, Badesch D, Gibbs JS, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1): 1801904, doi: [10.1183/13993003.01904-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018), indexed in Pubmed: 30545972.
33. Young A, Nagaraja V, Basiliou M, et al. Update of screening and diagnostic modalities for connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 48(6): 1059–1067, doi: [10.1016/j.semarthrit.2018.10.010](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.010), indexed in Pubmed: 30415942.
34. Schoenfeld SR, Choi HK, Sayre EC, et al. Risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic sclerosis: a general population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68(2): 246–253, doi: [10.1002/acr.22673](https://doi.org/10.1002/acr.22673), indexed in Pubmed: 26212772.
35. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(7): 685–713, quiz 786–788, doi: [10.1016/j.echo.2010.05.010](https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010), indexed in Pubmed: 20620859.
36. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(8): 1327–1339, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209909](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909), indexed in Pubmed: 27941129.
37. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010; 31(15): 1898–1907, doi: [10.1093/eurheartj/ehq170](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq170), indexed in Pubmed: 20543192.
38. Olsson K, Delcroix M, Ghofrani H, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014; 129(1): 57–65, doi: [10.1161/circulationaha.113.004526](https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.004526).
39. 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.
40. 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.
41. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(9): 1023–1030, doi: [10.1164/rccm.200510-1668OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC), indexed in Pubmed: 16456139.
42. 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.
43. Hachulla E, Launay D, Yaici A, et al. French PAH-SSc Network. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(5): 940–944, doi: [10.1093/rheumatology/kep449](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep449), indexed in Pubmed: 20144930.
44. Morrisroe K, Stevens W, Huq M, et al. Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Survival and quality of life in incident systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19(1): 122, doi: [10.1186/s13075-017-1341-x](https://doi.org/10.1186/s13075-017-1341-x), indexed in Pubmed: 28576149.
45. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1): 1801889, doi: [10.1183/13993003.01889-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018), indexed in Pubmed: 30545971.
46. Gadre SK, Minai OA, Wang XF, et al. Lung or heart-lung transplant in pulmonary arterial hypertension: what is the impact of systemic sclerosis? *Exp Clin Transplant*. 2017; 15(6): 676–684, doi: [10.6002/ect.2016.0209](https://doi.org/10.6002/ect.2016.0209), indexed in Pubmed: 28540841.
47. Shah RJ, Boin F. Lung transplantation in patients with systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 19(5): 23, doi: [10.1007/s11926-017-0650-z](https://doi.org/10.1007/s11926-017-0650-z), indexed in Pubmed: 28386760.
48. 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.
49. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(12): 1940–1946, doi: [10.1136/annrheumdis-2012-202489](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202489), indexed in Pubmed: 23178295.

50. Khanna D, Zhao C, Saggarr R, et al. Long-Term outcomes in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era: meta-analyses of randomized, controlled trials and observational registries. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73(5): 837–847, doi: [10.1002/art.41669](https://doi.org/10.1002/art.41669), indexed in Pubmed: [33538058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538058/).
51. 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](https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002), indexed in Pubmed: [10733441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10733441/).
52. Almaaitah S, Highland KB, Tonelli AR. Management of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Integr Blood Press Control.* 2020; 13: 15–29, doi: [10.2147/IBPC.S232038](https://doi.org/10.2147/IBPC.S232038), indexed in Pubmed: [32280271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32280271/).
53. Sobanski V, Launay D, Hachulla E, et al. Current approaches to the treatment of systemic-sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH). *Curr Rheumatol Rep.* 2016; 18(2): 10, doi: [10.1007/s11926-015-0560-x](https://doi.org/10.1007/s11926-015-0560-x), indexed in Pubmed: [26841964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26841964/).
54. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. SERAPHIN Investigators. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23984728/).
55. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017; 50(2): 1602493, doi: [10.1183/13993003.02493-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02493-2016), indexed in Pubmed: [28818881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28818881/).
56. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, et al. et al.. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(7): 1219–1227.
57. Zizzo G, Ferraccioli GF. Mycophenolic acid in rheumatology: mechanisms of action and severe adverse events. *Reumatismo.* 2010; 62: 91–100.
58. Nawata M, Nagayasu A, Fujita Y, et al. Severe pulmonary arterial hypertension and interstitial pneumonia related to systemic lupus erythematosus successfully treated with mycophenolate mofetil: a novel case report. *Lupus.* 2020; 29(14): 1955–1960, doi: [10.1177/0961203320958055](https://doi.org/10.1177/0961203320958055), indexed in Pubmed: [32914681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32914681/).
59. Donate PB, Cunha TM, Verri WA, et al. Bosentan, an endothelin receptor antagonist, ameliorates collagen-induced arthritis: the role of TNF- $\alpha$  in the induction of endothelin system genes. *Inflamm Res.* 2012; 61(4): 337–348, doi: [10.1007/s00011-011-0415-5](https://doi.org/10.1007/s00011-011-0415-5), indexed in Pubmed: [22249931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22249931/).
60. Coirier V, Lescoat A, Chabanne C, et al. Pulmonary arterial hypertension in four patients treated by leflunomide. *Joint Bone Spine.* 2018; 85(6): 761–763, doi: [10.1016/j.jbspin.2017.12.014](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.12.014), indexed in Pubmed: [29329993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29329993/).
61. McGee M, Whitehead N, Martin J, et al. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Toxicol (Phila).* 2018; 56(9): 801–809, doi: [10.1080/15563650.2018.1447119](https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1447119), indexed in Pubmed: [29508628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29508628/).
62. Quah Ed, Amoasii C, Mudawi T, et al. Systematic literature review investigating whether methotrexate causes chronic pulmonary fibrosis. *Future Healthc J.* 2019; 6(Suppl 2): 4, doi: [10.7861/futurehosp.6-2s-s4](https://doi.org/10.7861/futurehosp.6-2s-s4), indexed in Pubmed: [31572905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572905/).
63. Grossi O, Horeau-Langlard D, Agard C, et al. Low-dose methotrexate in PAH related to T-cell large granular lymphocyte leukaemia. *Eur Respir J.* 2012; 39(2): 493–494, doi: [10.1183/09031936.00014811](https://doi.org/10.1183/09031936.00014811), indexed in Pubmed: [22298613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22298613/).
64. Dwyer N, Jones G, Kilpatrick D. Severe hepatotoxicity in a patient on bosentan upon addition of methotrexate: reversible with resumption of methotrexate without bosentan. *J Clin Rheumatol.* 2009; 15(2): 88–89, doi: [10.1097/RHU.0b013e31819bc71f](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819bc71f), indexed in Pubmed: [19265355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19265355/).