

# Kwalifikacja pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym do przeszczepienia płuc

## Stanowisko ekspertów Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Tatiana Mularek-Kubzdela<sup>1</sup>, Jacek Wojarski<sup>2</sup>, Karol Kamiński<sup>3,4</sup>, Marek Ochman<sup>5,6</sup>, Jarosław Kasprzak<sup>7</sup>, Tomasz Stącel<sup>5,6</sup>, Marcin Kurzyna<sup>8</sup>, Wojciech Karolak<sup>2</sup>, Ewa Mroczek<sup>9</sup>, Grzegorz Kopeć<sup>10,11</sup>, Roman Przybylski<sup>12</sup>, Ilona Skoczylas<sup>13</sup>, Sławomir Żegleń<sup>5</sup>, Ewa Lewicka<sup>14</sup>, Maciej Urlik<sup>5</sup>, Marek Grabka<sup>15</sup>, Michał Furdal<sup>16</sup>, Michał Florczyk<sup>8</sup>, Adam Torbicki<sup>8</sup>

**Recenzenci:** Tomasz Grodzki<sup>17</sup>, Piotr Podolec<sup>18,19</sup>

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

<sup>2</sup> Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>3</sup> Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>4</sup> Klinika Kardiologii z Oddziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Białystok

<sup>5</sup> Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

<sup>6</sup> Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>7</sup> Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>8</sup> Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock

<sup>9</sup> Klinika Kardiologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Instytut Chorób Serca, Wrocław

<sup>10</sup> Ośrodek Chorób Krążenia Płucnego, Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

<sup>11</sup> Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

<sup>12</sup> Klinika Transplantacji Serca i Mechanicznego Wspomagania Krążenia, Katedra Kardiologii i Transplantacji Serca, Instytut Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

<sup>13</sup> III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>14</sup> Katedra i Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>15</sup> Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>16</sup> Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca, IV Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu

<sup>17</sup> Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>18</sup> Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

<sup>19</sup> Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

### Jak cytować/How to cite:

Mularek-Kubzdela T, Wojarski J, Kamiński K, et al. Lung transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension: The opinion of the Polish Cardiac Society Working Group on Pulmonary Circulation. *Kardiologia Polska*. 2022; 80(11): 1169–1181, doi: 10.33963/KP.a2022.0259

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Tatiana Mularek-Kubzdela, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: +48 61 854 90 00, e-mail: tatianamularek@wp.pl

Copyright © by the Polish Cardiac Society, 2022

## STRESZCZENIE

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką, ale postępującą i prowadzącą do zgonu. Nowoczesne leczenie farmakologiczne spowalnia postęp choroby i przedłuża życie chorych, często jednak nawet maksymalne leczenie z zastosowaniem parenteralnej prostacykliny nie zapobiega pogorszeniu. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na leczenie farmakologiczne należy rozważyć przeszczepienie płuc. W niniejszym dokumencie szczegółowo omówiono zasady skierowania chorego na konsultację do ośrodka transplantacyjnego i optymalnego momentu wpisania na listę do przeszczepienia płuc, wskazania i przeciwwskazania do zabiegu, techniki pomostowe, badania konieczne przed transplantacją i po niej. Omówiono także technikę zabiegu oraz poruszono aspekty psychologiczne związane z przeszczepieniem płuc.

**Słowa kluczowe:** przeszczepienie płuc, tętnicze nadciśnienie płucne

## EPIDEMIOLOGIA TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Rozpowszechnienie tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) w Polsce w populacji osób dorosłych wynosi 30,8 przypadka/mln, natomiast zapadalność 5,2 przypadka/mln/rok [1, 2]. Częściej chorują kobiety (69,8% populacji pacjentów) niż mężczyźni. Większość chorych w chwili rozpoznania znajduje się w III klasie czynnościowej NYHA (*New York Heart Association*) (72,1%), rzadziej w klasie IV (10,9%) lub II (16,4%). Najczęściej rozpoznawane jest idiopatyczne PAH (IPAH, *idiopathic pulmonary arterial hypertension*) (45,8%), w następnej kolejności PAH związane z wadami wrodzonymi serca (36,7%), z chorobami tkanki łącznej (13,6%). Rzadziej rozpoznaje się PAH związane z nadciśnieniem wrotnym, zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) lub wywołane przez leki lub toksyny. Średnia wieku w momencie rozpoznania PAH wynosi  $46,8 \pm 22,3$  roku, 33,2% chorych jest w wieku  $\geq 65$  lat. Z danych uzyskanych w ramach projektu Polska Baza Nadciśnienia Płucnego (BNP-PL, dane zebrane na potrzeby niniejszej publikacji) wynika, że śmiertelność w PAH w populacji polskiej wynosi 89 przypadków/rok (6,8%). Terapia za pomocą 3 leków swoistych jest stosowana u 13,8% pacjentów, a za pomocą 2 leków u 43% chorych. Spośród pacjentów z PAH, którzy zmarli między 1 października 2018 roku a 31 sierpnia 2020 roku terapię 3 lekami swoistymi stosowało 25,6% chorych, a leczenie z zastosowaniem parenteralnej prostacykliny 45,1% chorych. Z danych zebranych z dwóch ośrodków w Polsce wykonujących przeszczepienia płuc (Gdański Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze) wynika, że w latach 2019–2020 przeprowadzono łącznie 8 przeszczepień u pacjentów z PAH w wieku 21–45 lat, z których 3 zmarło w wyniku niewydolności graftu, niewydolności wielonarządowej i obrzęku mózgu (dane zebrane na potrzeby aktualnej publikacji).

Pierwszy udany przeszczep płuc u pacjenta z PAH prowadzonego przez zespół Kliniki Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie odbył się w 2006 roku w zespole prof. Waltera Klepetko w AKH Wiedeń. Pacjent następnie pozostawał pod opieką zespołu zabrzańskiego [3].

Przytoczone dane wskazują na zbyt rzadkie stosowanie terapii maksymalnej w populacji pacjentów z PAH oraz na konieczność rozwoju programu transplantacji płuc w tej grupie chorych.

## MAKSYMALNA TERAPIA FARMAKOLOGICZNA

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) to choroba agresywna, szybko postępująca, której istotą jest uszkodzenie śródbłonna i przebudowa (remodeling) tętniczek płucnych. Do zmian naczyniowych przyczynia się nieprawidłowe funkcjonowanie 3 szlaków: endoteliny, tlenu azotu i prostacykliny [4]. Leki stosowane w leczeniu PAH, wpływając

na te szlaki, korygują występujące nieprawidłowości. Wszystkie te leki wywierają efekt wazodylatacyjny, a także mają działanie antyproliferacyjne.

Według zaleceń ESC/ERS (*European Society of Cardiology/European Respiratory Society*) podstawą wyboru początkowej terapii, a także momentu eskalacji leczenia jest ocena ryzyka zgonu. Ryzyko można oceniać, stosując skalę REVEAL, tabele ryzyka ESC lub na podstawie rejestrów: francuskiego, szwedzkiego i COMPERA. W naszym kraju najczęściej stosuje się tabele ryzyka ESC. Zawsze celem leczenia jest osiągnięcie statusu niskiego ryzyka zgonu, co jest związane z dobrym rokowaniem [5].

Jeżeli chory w momencie rozpoczęcia terapii znajduje się w obszarze niskiego lub pośredniego ryzyka, z reguły rozpoczyna się terapię skojarzoną 2 lekami doustnymi z grup antagonistów endoteliny (ERA, *endothelin receptor antagonists*) i tlenu azotu (PDE-5i, *phosphodiesterase-5 inhibitors*). Jeżeli po 3–6 miesiącach nie uzyskuje się statusu niskiego ryzyka, trzeba eskalować terapię do terapii 3-lekowej doustnej lub, o ile chory jest w sferze wysokiego lub wysokiego pośredniego ryzyka, do terapii maksymalnej. Z kolei jeżeli chory już wyjściowo jest chorym wysokiego ryzyka, od razu wdraża się terapię maksymalną.

**Maksymalna terapia farmakologiczna** to maksymalne leczenie zachowawcze tętniczego nadciśnienia płucnego, na które składa się potrójna terapia skojarzona z użyciem prostacykliny (PCA) dożylnie lub podskórnie [6]. Stosując jednocześnie 3 leki z różnych grup, koryguje się wszystkie szlaki patofizjologiczne odpowiedzialne za zmiany naczyniowe. Początkowa terapia lekami z dwóch grup (ERA + PDE-5i) powoduje większe obniżenie naczyniowego oporu płucnego (PVR, *pulmonary vascular resistance*) niż monoterapia jakimkolwiek lekiem, a początkowa terapia 3-lekowa (ERA + PDE-5i + PCA) powoduje największe obniżenie PVR — o około 70%. Prostacykliny parenteralne charakteryzują się najsilniejszym działaniem. W badaniu randomizowanym, obejmującym 81 pacjentów w III i IV klasie NYHA, 3-miesięczne, dożylnie podawanie epoprostenolu spowodowało istotną redukcję śmiertelności w stosunku do chorych z grupy placebo. Leczenie to poprawiało także wydolność fizyczną, jakość życia i hemodynamikę [7]. Dodanie sildenafilu do długotrwałe stosowanego epoprostenolu w badaniu PACES spowodowało wydłużenie czasu do pogorszenia klinicznego, poprawę wydolności fizycznej i parametrów hemodynamicznych [8]. W 2 niewielkich badaniach obserwacyjnych dotyczących chorych z III i IV klasy NYHA, u których zastosowano leczenie maksymalne jako leczenie początkowe, uzyskano bardzo dobre rezultaty. U 18 chorych, u których zastosowano terapię skojarzoną epoprostenol + bosentan + sildenafil, oraz u 21 chorych, u których zastosowano terapię skojarzoną treprostinil podskórnie + ambrisentan + tadalafil, stwierdzono po 4–6 miesiącach oraz po roku poprawę klasy czynnościowej, wydolności fizycznej, hemodynamiki i osiągnięcie statusu niskiego ryzyka [9, 10]. Także badanie obserwacyjne 1611 chorych na podstawie rejestru francu-

skiego pokazało, że największą szansę osiągnięcia statusu niskiego ryzyka zgonu mają chorzy leczeni od początku terapią maksymalną [11].

Według zaleceń ESC/ERS niewystarczająca odpowiedź kliniczna na doustną terapię skojarzoną lub wdrożenie u chorego terapii maksymalnej powinno być wskazaniem do rozważenia skierowania chorego na konsultację do ośrodka transplantacji płuc (*referral for lung transplantation*), a nieskuteczność terapii maksymalnej powinna być wskazaniem do wpisania chorego na listę oczekujących na przeszczepienie płuc (*listing for lung transplantation*) [5].

### **KRYTERIA SKIEROWANIA PACJENTA DO OŚRODKA PRZESZCZEPIONIA PŁUC ORAZ KRYTERIA UMIESZCZENIA PACJENTA Z NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM NA LIŚCIE BIORCÓW (Z UWZGLĘDNIENIEM PRZECIWWSKAZAŃ)**

Postęp w terapii farmakologicznej zmienił rokowanie pacjentów z PAH, jednak niektórzy z nich nadal nie osiągają odpowiedniej odpowiedzi klinicznej, pomimo otrzymywania maksymalnego leczenia. Dla tych pacjentów przeszczepienie płuc (LTx, *lung transplant*) pozostaje ważną i uznaną opcją terapeutyczną. Ryzyko zgonu okołozabiegowego u pacjentów z PAH należy do najwyższych wśród wszystkich wskazań do przeszczepienia płuc. Odpowiednie przygotowanie i optymalny wybór momentu przeszczepienia sprawiają jednak, że wśród osób, które przeżyją pierwsze 6 miesięcy, pacjenci z PAH należą do najlepiej rokujących [12]. Dobór potencjalnych kandydatów do transplantacji jest zadaniem trudnym nie tylko ze względu na ryzyko operacji, ale również znacznie częstsze niż w przypadku innych przeszczepień narządów uszypułowanych ryzyko infekcji i odrzucania.

Zdefiniowanie optymalnego momentu skierowania chorego z tętnicznym nadciśnieniem płucnym i kwalifikacja do transplantacji płuc są kluczowe dla powodzenia przeszczepienia.

W zaleceniach ISHLT (*International Society for Heart and Lung Transplantation*) z 2021 roku [13] opisano jako kandydata do LTx osobę, która ma:

- wysokie (>50%) ryzyko zgonu z powodu choroby płuc w ciągu najbliższych 2 lat;
- wysokie prawdopodobieństwo (>80%) przeżycia ponad 5 lat po transplantacji pod warunkiem prawidłowej funkcji graftu.

Intensywny rozwój metod leczenia farmakologicznego wpływa na rokowanie odległe osób z PAH, co wymaga stosowania nowoczesnych sposobów oceny rokowania, takich jak na przykład skala REVEAL 2.0, proponowana w zaleceniach VI Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego (WSPH, *World Symposium on Pulmonary Hypertension*) w Nicei w 2018 roku [14]. Najlepiej, jeżeli metody oceny przeżycia byłyby walidowane na lokalnej populacji,

analiza rokowania okołozabiegowego uwzględniała lokalne możliwości, doświadczenia i rokowanie po przeszczepieniu w populacji PAH.

Wśród argumentów za wcześniejszym przeszczepieniem należy uwzględnić:

- agresywny postęp choroby i dekomensacje układu krążenia;
- wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań, które uniemożliwią wykonanie przeszczepienia w późniejszym okresie, na przykład postępujące wyniszczenie, sarkopenia i osteoporoza w przebiegu choroby;
- możliwość nagłego zgonu przed opóźnionym terminem zabiegu;
- postępujące uszkodzenie innych narządów (nerki, wątroba) przez niewydolność układu krążenia, co zwiększy ryzyko przeszczepienia.

Biorąc pod uwagę trudności związane z określeniem momentu LTx, zasadniczym elementem jest ścisła współpraca lekarzy leczących PAH farmakologicznie z ośrodkami przeszczepiającymi i wspólne ustalenie optymalnej, zindywidualizowanej strategii postępowania. Z tego względu zarówno ISHLT, jak i ESC/ERS oraz WSPH przedstawiają dwa etapy kwalifikacji:

- skierowanie na konsultację do ośrodka transplantacyjnego (*referral for transplantation*);
- wpisanie na listę do przeszczepienia (*listing for transplantation*) przez ośrodek przeszczepiający.

Najnowsze zalecenia ESC/ERS z sierpnia 2022 roku, zatwierdzone także przez ISHLT, wskazują, iż konsultacja w ośrodku transplantacyjnym jest rekomendowana w następujących sytuacjach [5]:

- pośrednie/wysokie lub wysokie ryzyko według ESC/ERS lub w skali REVEAL >7, przy odpowiednim leczeniu;
- postępująca choroba lub niedawna hospitalizacja z powodu zaostrzenia PAH;
- konieczność stosowania prostacyklin dożylnie lub podskórnice;
- zdiagnozowana lub podejrzewana choroba zarostowa żył płucnych (PVOD, *pulmonary veno-occlusive disease*) lub hemangiomatoza kapilar płucnych, twardzina lub duże, postępujące tętniaki tętnicy płucnej;
- objawy dysfunkcji nerek lub wątroby wtórne do PAH lub inne zagrażające życiu powikłania PAH, na przykład nawracające krwioplucie, które — jak się oczekuje — mogą ulec poprawie po pomyślnym przeszczepie.

Pierwszy etap kwalifikacji obejmuje pełną ocenę medyczną pod kątem zaawansowania PAH, ryzyka zgonu oraz obecności przeciwwskazań do przeszczepienia. Pozwala osobie kwalifikowanej zapoznać się z ośrodkiem, nawiązać kontakt z pacjentami po przeszczepieniu i przygotować się psychicznie do poważnej operacji. Wczesne skierowanie daje czas na pełną ocenę pacjenta, wykonanie niezbędnych konsultacji, jak również podjęcie działań w celu

eliminacji potencjalnych odwracalnych przeciwwskazań, jak na przykład otyłość lub infekcja. Umożliwia również podjęcie działań zmniejszających ryzyko powikłań — na przykład diagnostykę i potencjalną embolizację naczyń oskrzelowych w przypadku nawracających krwiopluć. Taka ewaluacja powinna również obejmować ocenę możliwości wysiłkowych w celu dostosowania przed- i pooperacyjnych programów rehabilitacji do indywidualnych potrzeb pacjenta. Wcześniejsze rozpoczęcie wspólnej opieki nad pacjentem nie musi się zakończyć wpisaniem na listę oczekujących, jeżeli chory dobrze odpowie na zastosowane postępowanie, ale umożliwi niezwłoczne wpisanie na listę w razie niekorzystnej progresji choroby.

Kryteria wpisania na listę oczekujących na transplantację płuc według ISHLT oraz ESC/ERS [5, 13]:

- wysokie ryzyko według ESC lub w skali REVEAL >10 w trakcie leczenia celowanego PAH, uwzględniającego prostacykliny podawane dożylnie lub podskórnice;
- postępująca hipoksemia, szczególnie u chorych z PVOD lub hemangiomatozą kapilar płucnych;
- obserwowana wynikająca z PAH postępująca (ale nie krańcowa) dysfunkcja nerek lub wątroby;
- zagrażające życiu krwioplucie.

Należy zwrócić uwagę na przykładanie mniejszej wagi do konkretnych liczbowych punktów odcięcia (np. dystans pokonany w trakcie testu 6-minutowego chodu [6MWT, *six minute walking test*]), szczególnie w zakresie kryteriów hemodynamicznych (ciśnienie w tętnicy płucnej, pojemność minutowa lub ciśnienie w prawym przedsionku) na korzyść wszechstronnej oceny ryzyka i potencjalnych korzyści w zespole interdyscyplinarnym. Te same wartości 6MWT lub ciśnienia w prawym przedsionku czy pojemności minutowej u osoby młodej z szybką progresją choroby mogą świadczyć o znacząco innym rokowaniu niż u osoby starszej z innymi współchorobowościami i powolnym przebiegu choroby. W związku z tym wszystkie pomiary należy analizować, uwzględniając zarówno aktualną sytuację danej osoby, jak i jej wywiad oraz możliwości ośrodków terapeutycznych.

Kluczowym elementem kwalifikacji do LTx jest wykluczenie przeciwwskazań, które nieakceptowalnie zwiększają ryzyko zabiegu lub późniejszego leczenia. Okres pomiędzy konsultacją a wpisaniem na listę daje czas na wykluczenie lub wyleczenie takich stanów współistniejących. Bez względu na przeciwwskazania do transplantacji płuc wg ISHLT wymieniono w tabeli 1.

W pewnych sytuacjach, mimo obecności przeciwwskazań względnych, można rozważyć wykonanie przeszczepienia. Zależy to głównie od doświadczenia ośrodka transplantacyjnego. W zaleceniach z 2021 roku ISHLT wyodrębniła 2 grupy pośród przeciwwskazań względnych [13]: czynniki powodujące zwiększone lub znacznie zwiększone ryzyko niepowodzenia transplantacji oraz obciążenia powodujące umiarkowane zwiększone ryzyko niepowodzenia przeszczepienia (tab. 1).

W uzasadnionych przypadkach nadciśnienia płucnego z istotnym upośledzeniem funkcji serca należy rozważyć kwalifikację do przeszczepienia serca i płuc (HLT, *heart-lung transplantation*). Może to być konieczne zwłaszcza w zespole Eisenmengera z nieoperacyjną wadą serca [5]. Należy podkreślić, że ostatnie udane przeszczepienie płuc i serca w Polsce przeprowadzono w 2001 roku [15], a w raportach ISHLT odnotowuje się jedynie kilkadziesiąt takich zabiegów rocznie [12].

Kwalifikacja pacjentów z PAH do przeszczepienia płuc jest procesem trudnym i potencjalnie długotrwałym, a podjęcie decyzji o wpisaniu na listę do przeszczepienia płuc wymaga ścisłej współpracy lekarzy prowadzących chorego, ośrodka transplantacyjnego oraz samego pacjenta wraz z jego najbliższą rodziną. Procedura kwalifikacji obejmująca ocenę zaawansowania choroby i jej naturalnego przebiegu, wykluczenie istotnych współistniejących przeciwwskazań oraz wybór optymalnego czasu to bez wątpienia ważne elementy wpływające na wynik transplantacji.

## SZCZEGÓLNE WSKAZANIA DO PRZESZCZEPIENIA PŁUC

Tętniak tętnicy płucnej (PAA, *pulmonary artery aneurysm*) jest rzadką anomalią naczyń płucnych. Częstość występowania oszacowana na podstawie badań autopsyjnych wynosi 1 na 14 000 [16]. Etiologia jest zróżnicowana i w ponad 50% przypadków związana z wrodzonymi wadami serca: przetrwałym przewodem Botalla, ubytkiem przegrody międzykomorowej (VSD, *ventricular septal defect*), ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej (ASD, *atrial septal defect*), wadami zastawki płucnej lub wadami tkanki łącznej (zespoły Marfana i Ehlersa-Danlosa).

W pozostałych przypadkach do powstania PAA może dojść w przebiegu zapalenia naczyń, tętniczego nadciśnienia płucnego; schorzenie może też mieć charakter idiopatyczny. Tętniak tętnicy płucnej może przez długi czas przebiegać bezobjawowo, wiadomo jednak, że może prowadzić do stanów zagrażających życiu, takich jak masywne krwioplucie, pęknięcie/rozwarstwienie lub ucisk na pień lewej tętnicy wieńcowej prowadzący do ostrego zespołu wieńcowego [17–23].

Tętniak tętnicy płucnej (w przeciwieństwie do tętniaka rzekomego) dotyczy ogniskowego poszerzenia obejmującego całą ścianę naczynia. Obecnie nie ma zdefiniowanego wymiaru tętnicy płucnej, przy której rozpoznaje się tętniaka. Na podstawie badań obrazowych uważa się, że prawidłowy wymiar tętnicy płucnej u zdrowych dorosłych wynosi  $25 \text{ mm} \pm 3 \text{ mm}$ , przy czym 29 mm stanowi górną granicę normy u mężczyzn, a 27 mm u kobiet. Niektórzy autorzy uznają każde poszerzenie pnia płucnego powyżej tej normy za tętniaka, inni natomiast przyjmują wyższy punkt odcięcia, to jest powyżej 1,5-krotności górnej granicy normy bez zróżnicowania względem płci. Obecnie najczęściej przyjmuje się wymiar 40 mm jako podstawę do rozpoznania PAA [24–25]



**Tabela 1.** Przeciwwskazania do transplantacji płuc wg ISHLT [13]

Bezwzględne	Względne — powodujące zwiększone lub znacznie zwiększone ryzyko niepowodzenia transplantacji	Względne — powodujące umiarkowanie zwiększone ryzyko niepowodzenia przeszczepienia
Brak zgody pacjenta	Wiek >70 lat,	Wiek 65–70 lat
Nowotwór złośliwy o wysokim ryzyku nawrotu lub zgonu związanego z nowotworem	BMI >35 kg/m <sup>2</sup> lub <16 kg/m <sup>2</sup>	BMI 30–34,9 kg/m <sup>2</sup> lub 16–17 kg/m <sup>2</sup>
Niewydolność nerek eGFR <40 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , chyba że rozważa się przeszczepienie wielonarządowe	Choroba wieńcowa wymagająca pomostowania tętnic wieńcowych podczas transplantacji	Wielkość przeszczepiania kłębuszkowego eGFR 40–60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Ostry zespół wieńcowy lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 30 dni	Istotna choroba naczyń mózgowych	Choroba wieńcowa (w tym taka, która może zostać poddana rewaskularyzacji poprzez przeszskórną interwencję wieńcową przed przeszczepieniem)
Udar mózgu w ciągu ostatnich 30 dni	Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C i B (HCV, <i>hepatitis C virus</i> ; HBV, <i>hepatitis B virus</i> ) z wykrywalną wiremiami i zwłóknieniem wątroby	Przebyte pomostowanie aortalno-wieńcowe
Marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub znacznie upośledzoną funkcją wątroby (do rozważenia przeszczepienie wielonarządowe)	Nieuleczalne zaburzenia hematologiczne, w tym skaza krwotoczna, trombofilia lub istotna dysfunkcja szpiku kostnego	Choroba naczyń obwodowych
Ostra niewydolność wątroby	Zmniejszona EF lewej komory <40%	Hipoalbuminemia
Ostra niewydolność nerek ze wzrostem stężenia kreatyniny lub koniecznością leczenia nerkozaściępczego (z małym prawdopodobieństwem powrotu prawidłowej funkcji nerek	Zakażenie <i>Mycobacterium abscessus</i> , <i>Lomentospora prolificans</i> , <i>Burkholderia cenocepacia</i> lub <i>Burkholderia gladioli</i>	Trombocytopenia, leukopenia lub niedokrwistość z dużym prawdopodobieństwem wystąpienia po przeszczepieniu
Wstrząs septyczny	Ograniczony stan funkcjonalny, ale z możliwością rehabilitacji po przeszczepieniu	Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory z EF 40%–50%
Czynne pozapłucne lub rozsiane zakażenie	Schorzenia psychiatryczne, psychologiczne lub poznawcze, które mogą zakłócać przestrzeganie zaleceń lekarskich po transplantacji	Choroby układowe tkanki łącznej (twardzina, toczeń, miopatie zapalne)
Aktywna gruźlica	Brak zrozumienia choroby i/lub postępowania przed transplantacją i po niej pomimo edukacji	Osteoporoza
Zakażenie HIV z wykrywalną wiremiami	Deformacja klatki piersiowej lub kręgosłupa, która może spowodować ograniczenie po przeszczepieniu	Zakażenie <i>scedosporium apiospermum</i>
Ograniczony stan funkcjonalny (np. bieżdolność do poruszania się) z niskim potencjałem do rehabilitacji potransplantacyjnej	Konieczność stosowania pozaustrojowych technik podtrzymywania życia w celu pomostowania do transplantacji	Zakażenie HIV z niewykrywalną wiremiami
Postępujące upośledzenie funkcji poznawczych	Ciężkie zaburzenia motoryki przełyku	Zespół kruchości
Powtarzające się epizody niestosowania się do zaleceń medycznych, brak współpracy	Brak wsparcia socjalnego	Zażywanie doustnej marihuany
Używanie lub uzależnienie od substancji czynnych, w tym aktualne palenie tytoniu e-papierosów, marihuany oraz dożylnie zażywanie narkotyków		Choroba refluksowa lub zaburzenia motoryki przełyku
Inny ciężki niekontrolowany stan chorobowy, który może ograniczyć przeżycie po przeszczepieniu		Przebyte operacje w obrębie klatki piersiowej
		Pleurodeza w wywiadzie
		Niekontrolowana cukrzyca
		Konieczność mechanicznej wentylacji

Skróty: BMI (*body mass index*), wskaźnik masy ciała; EF (*ejection fraction*), frakcja wyrzutowa; eGFR (*estimated-glomerular filtration rate*), szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; ISHLT (*International Society for Heart and Lung Transplantation*), Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc

(według Restrepo i Carswell dla pnia tętnicy płucnej jest to wymiar 45 mm, a dla tętnicy płucnej 30 mm).

Ze względu na rzadkość choroby brak jest konkretnych wytycznych, jednak za wskazane uznaje się rozważenie leczenia operacyjnego [26], gdy:

- maksymalna średnica tętniaka >55 mm;
- średnica PAA zwiększa się w ciągu 6 miesięcy o >5 mm;
- współistnieje patologia zastawki płucnej;
- występują objawy ucisku na okoliczne struktury, na przykład objawy z ucisku na oskrzela (kaszel, zapalenia płuc i oskrzeli);

- stwierdza się obecność zakrzepu w tętniaku;
- występują objawy kliniczne (duszność, ból w klatce piersiowej, omdlenia, kołatanie serca);
- PAA występuje w przebiegu wad przeciekowych serca;
- występują objawy pęknięcia lub rozwarstwienia.

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym obecność PAA powinna przyspieszyć decyzję o kwalifikacji do przeszczepienia płuc (LTx). Zakwalifikowanie do LTx nie jest sumą wskazań leczenia PAA i PAH, ponieważ każdy pacjent wymaga indywidualnej oceny, która uwzględni przebieg i zaawansowanie obu chorób.

## Krwioplucie

Terminem „krwioplucie” określa się odkrztuszanie krwi lub płwociny zmieszanej z krwią pochodzącej z mięszu płuc lub dróg oddechowych.

W zależności od ilości odkrztuszanej czystej krwi lub jej zawartości w odkrztuszanej płwocinie wyróżnia się:

- krwioplucie (*haemoptysis*): niewielka/śladowa ilość nieprzekraczająca 20 ml w ciągu doby;
- masywne krwioplucie (*haemoptoe*): 20–200 ml krwi/dobę;
- krwotok płucny (*haemorrhagia*) >200 ml/dobę lub 600 ml w okresie 48 godzin [27].

W praktyce ocena ilościowa krwiopłucia jest często trudna, a w wielu przypadkach może być zaniżona lub zawyżona przez pacjentów. Z tego względu częściej stosuje się pojęcia „krwiopłucia zagrażającego życiu” definiowanego nie tylko ilością odkrztuszanej krwi, ale szybkością krwawienia i jego klinicznymi konsekwencjami (np. krwioplucie wymagające transfuzji, intubacji, niedrożność dróg oddechowych, hipoksemia wymagająca wentylacji mechanicznej) [28–33].

Masywne krwioplucie odporne na leczenie interwencyjne jest jednym z elementów, które należy zawsze brać pod uwagę w procesie kwalifikacji do przeszczepienia płuc u pacjentów z PAH, zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*), PVOD i mukowiscydozą [34].

## DIAGNOSTYKA PACJENTA PRZED SKIEROWANIEM DO OŚRODKA PRZESZCZEPOWEGO

Przed skierowaniem do ośrodka transplantacyjnego, zarówno na etapie zgłoszenia wstępnego (*referral*), jak i do kwalifikacji do przeszczepienia (*listing*), pacjent powinien mieć przeprowadzoną wnikliwą diagnostykę potwierdzającą kluczowe wskazania do zabiegu i nieobecność przeciwwskazań bezwzględnych. Badania powinny odzwierciedlać stan kliniczny pacjenta z ostatnich miesięcy i potwierdzać nieosiągnięcie rokowniczo istotnych celów leczenia w ocenie obejmującej:

- Ocenę kliniczną ukierunkowaną na niewydolność prawokomorową, klasę czynnościową NYHA, obecność omdleń z uwzględnieniem tempa progresji choroby i odpowiedzi na eskalację leczenia.
- Ocenę wydolności krążenia na podstawie wyników 6MWT, spiroergometrii i pomiaru stężenia peptydów natriuretycznych.
- Ocenę hemodynamiki w cewnikowaniu prawostronnym ( $SvO_2$ , *mixed venous oxygen saturation*), wskaźnik sercowy i ciśnienie w prawym przedsionku.
- Badania obrazowe serca (echo, rezonans magnetyczny serca (cMRI, *cardiac magnetic resonance imaging*)) — zawsze ze zwróceniem uwagi na obecność/brak płynu wokół serca.

- Jeżeli cele leczenia zostały osiągnięte przy zastosowaniu leków parenteralnych, to jest to informacja niezależna rokowniczo.

Po zgłoszeniu kandydata do przeszczepienia płuc wyszczególnione dane powinny być systematycznie uaktualniane w komunikacji pomiędzy kardiologiem prowadzącym w ośrodku PAH a ośrodkiem transplantacyjnym.

**Rozszerzony panel oceny** pacjenta kwalifikowanego do przeszczepienia płuc obejmuje elementy badania fizykalnego, badań laboratoryjnych i obrazowych.

W zakresie **badania fizykalnego** uzupełniające elementy oceny, z wykorzystaniem kalkulatora REVEAL 2.0, stanowią ciśnienie tętnicze i częstość pracy serca, a także kliniczne rozpoznanie niewydolności nerek. Ocena wskaźnika masy ciała jest konieczna, umożliwiając kwalifikację pacjentów z BMI <35. Wszelkie hospitalizacje w okresie poprzedzających 6 miesięcy powinny być starannie przeanalizowane. Przed kwalifikacją celowa jest konsultacja psychologiczna, a w przypadku PAH związanego z chorobami tkanki łącznej — reumatologiczna ocena zajęcia poszczególnych układów narządowych [35]. Powinna ona objąć szczególnie ocenę zajęcia przełyku z ewentualnym uwzględnieniem badań obrazowych i czynnościowych przełyku oraz płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL, *bronchoalveolar lavage*) w celu wykluczenia zarzucania kwasu solnego/żółci, a także ocenę układu ruchu (w związku z rehabilitacją pozabiegową).

Rozszerzone **badania laboratoryjne** powinny dotyczyć oceny funkcji nerek (GFR, białkomocz, ewentualnie cystatyna). Podwyższone i dynamicznie narastające stężenie bilirubiny i kreatyniny może mieć znaczenie dla określenia pilności przeszczepienia lub dyskwalifikacji od przeszczepienia, ponieważ zbyt późna kwalifikacja w fazie niewydolności wielonarządowej pogarsza znacznie wyniki leczenia [36].

Do najczęściej wykorzystywanych **badania obrazowych** u pacjentów przekazywanych do oddziałów transplantacyjnych należą echokardiografia, tomografia komputerowa, a w ostatnich latach także rezonans magnetyczny serca, który uważa się za złoty standard w ocenie prawej komory (RV, *right ventricle*) w przebiegu PAH [37].

W zakresie badań obrazowych kluczową rolę odgrywają:

- Rozszerzona ocena funkcji obu komór serca — dla powodzenia transplantacji płuc i dalszego korzystnego przebiegu leczenia duże znaczenie ma także prawidłowe funkcjonowanie lewej komory serca. Coraz częściej przed rozpoczęciem terapii swoistej oraz przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego dokonuje się pogłębionej oceny jej czynności za pomocą badania echokardiograficznego (z wykorzystaniem pełnych możliwości oceny prędkości i odkształcenia miokardium oraz analizy trójwymiarowej), ale także za pomocą rezonansu magnetycznego. Badanie cMRI

z kontrastem gadolinowym umożliwia między innymi ocenę zwłóknień w obrębie ścian komór (późne wzmocnienie) w celu szacowania szans wstecznej przebudowy i powrotu prawidłowej funkcji RV po transplantacji płuc.

- Aktualna tomografia klatki piersiowej z kontrastem umożliwia ocenę struktur kostnych klatki piersiowej, tkanki płucnej, naczyń i serca, ułatwiając zaplanowanie operacji. Należy podkreślić, że stwierdzenie w tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) cech sugerujących włósniczkową hemangiomatozę płucną lub zarostową chorobę żył płucnych stanowi odrębne wskazanie do kwalifikacji przeszczepowej wskutek braku możliwości leczenia w sposób typowy dla PAH.

**Badania inwazyjne** obejmują cewnikowanie prawostronne (RHC, *right heart catheterization*), a u pacjentów z podejrzeniem choroby wieńcowej — aktualną koronarografię (analogicznie wykluczenie innych lokalizacji nasilonej miażdżycy tętnic, np. szyjnych, za pomocą badań naczyniowych). Aktualne (nie starsze niż 12 mies.) dane z RHC są nieodzowne dla kwalifikacji w optymalnym etapie choroby. Ciśnienie w prawym przedsionku  $>15$  mm Hg i niski wskaźnik sercowy ( $<1,8-2$  l/min/m<sup>2</sup>) należą do kryteriów podwyższających pilność kwalifikacji.

Opisane procedury przed kwalifikacją przeszczepową nie wyczerpują badań oraz konsultacji niezbędnych do ustalenia wskazań i przeciwwskazań do transplantacji płuc stosowanych w większości ośrodków w Polsce i na świecie. Należą do nich: kwalifikacja kardiologiczna, pulmonologiczna, gastroenterologiczna, w przypadku kobiet konsultacja ginekologiczna, psychiatryczna/psychologiczna, ocena sytuacji socjoekonomicznej warunkująca adekwatną współpracę w okresie pooperacyjnym, panel badań serologicznych (wirus cytomegalii [CMV, *cytomegalovirus*], wirus Epsteina-Barr [EBV, *Epstein-Barr virus*], toksoplazmoza, HCV i HBV, HIV), podstawowe markery nowotworowe oraz densytometria.

### MONITOROWANIE PACJENTA UMIESZCZONEGO NA LIŚCIE DO PRZESZCZEPIENIA PŁUC

Po zakwalifikowaniu pacjenta do przeszczepienia płuc i wpisaniu go na aktywną listę biorców postępowanie lecznicze powinno być prowadzone w ścisłej współpracy z zespołem transplantologicznym. Należy mieć świadomość, że czas oczekiwania na wykonanie zabiegu może wynieść nawet kilka lat, zatem informacje o istotnych zmianach w stanie zdrowia pacjenta powinny być bezzwłocznie przekazywane do ośrodka transplantologicznego. Celem leczenia powinno być utrzymanie pacjenta w jak najlepszej kondycji fizycznej i psychicznej, jak również unikanie wykonywania procedur mogących utrudnić wykonanie zabiegu LTx. Ocena poziomu immunizacji za pomocą przeciwciał (PRA, *panel reactive antibody*) powinna być aktualizowana co 3–6 miesięcy. W przypadku pacjentów wysokoimmunizowanych konieczność zabezpieczenia surowicy na próbę

krzyżową jest zalecana w odstępach 6-tygodniowych. Należy pamiętać o monitorowaniu i zwalczaniu działań niepożądanych leczenia farmakologicznego PAH, takich jak małopłytkowość [38], niedokrwistość, nadczynność tarczycy [39] lub hepatotoksyczność. Należy również ściśle monitorować działanie cewników centralnych [40], wkłuc podskórnych oraz pomp wszczepialnych [41] używanych w terapii prostanoidami. Hospitalizacje z powodu zaostrzenia niewydolności serca są związane z niekorzystnym rokowaniem [42], a ich najczęstszą identyfikowalną przyczyną są zakażenia [43]. Infekcyjne zaostrzenia w okresie oczekiwania na przeszczepienie wiążą się również z gorszymi wynikami zabiegu LTx [44]. Należy dołożyć wszelkich starań w celu uniknięcia wyniszczenia i niedożywienia pacjenta oczekującego na LTx. W przypadku stwierdzenia objawowego lub bezobjawowego niedoboru żelaza należy zastosować leczenie substytucyjne [45]. Poprawę wydolności fizycznej i ogólnego stanu potencjalnego biorcy można uzyskać przez prowadzenie programu nadzorowanej rehabilitacji [46]. Pacjenci powinni być poddani szczepieniom przeciwko grypie (1 raz w roku), pneumokokom (1 raz na 5 lat), tężcowi (1 raz na 10 lat), a także szczepieniom przeciwko COVID, wirusowemu zapaleniu wątroby i ospie wietrznej, jeśli nie przebyli jej wcześniej [47]. W miarę możliwości nie należy zaniedbywać standardowego nadzoru onkologicznego i badań okresowych zalecanych do danej kategorii wiekowej. Pacjent zakwalifikowany do LTx powinien mieć zapewniony stały dostęp do wsparcia psychologicznego, a w przypadku skreślenia z listy biorców powinien być skierowany do opieki paliatywnej [48]. U pacjentów z niekontrolowaną retencją płynów pomimo leczenia diuretycznego lub nawracającymi zaślabnięciami powinno się rozważyć wykonanie septostomii przedsionkowej [49], optymalnie z implantacją urządzenia zapewniającego drożność wytworzonego ubytku [50]. U pacjentów z suprasystemowym nadciśnieniem płucnym, zwłaszcza w młodszym wieku, można rozważyć wykonanie zespolenia pomiędzy tętnicą płucną a aortą zstępującą metodą Potts'a [51]. W przypadku istotnego poszerzenia tętnicy płucnej ( $>41$  mm) wzrasta ryzyko nagłego zgonu, najpewniej z powodu rozwarstwienia tętnicy płucnej [23] lub ucisku na lewą tętnicę wieńcową [22]. Implantacja stentu do pnia lewej tętnicy wieńcowej jest skuteczną metodą postępowania w przypadku jego istotnego zwężenia, ale wybór stentu i czas podwójnego leczenia przeciwplatekowego powinien być przedyskutowany z zespołem transplantologicznym. Należy również uwzględnić przeciwplatekowe działanie pochodnych prostacykliny [52]. Krwiopłucie i krwawienia z dróg oddechowych występują w zaawansowanym okresie PAH i wiążą się ze złym rokowaniem w PAH niezwiązanym z zespołem Eisenmengera [34]. Zazwyczaj źródłem krwawienia są poszerzone tętnice oskrzelowe, które można skutecznie embolizować [53]. Arytmie przedsionkowe związane z istotnym powiększeniem prawego przedsionka są również powikłaniem typowym dla zaawansowanego okresu PAH i należy się liczyć z ryzykiem

ich występowania u pacjentów kwalifikowanych do LTx. W przypadku złożonych form arytmii przedsionkowych należy podjąć próbę ablacji, licząc się jednak z niepełnym efektem terapeutycznym zabiegu [54].

## ASPEKTY CHIRURGICZNE PRZESZCZEPIENIA PŁUC W IDIOPATYCZNYM TĘTNICZYM NADCIŚNIENIU PŁUCNYM

### Wiadomości ogólne

Dobór dawca–biorca uwzględnia: grupę krwi (ta sama bądź kompatybilna), wzrost ( $\pm 5\%$ ), a w dalszej kolejności stan kliniczny, wiek i inne zmienne. Indywidualny stan immunizacji danego biorcy może mieć wpływ na decyzję o odrzuceniu danego dawcy narządu, pomimo że wymienione wcześniej wskazują na pożądaný dobór.

Dla chirurga mającego wykonać przeszczepienie istotne są wyniki badań obrazowych CT, RTG, echokardiografia (ocena: anomalii budowy klatki piersiowej, szerokości naczyń płucnych, obecności przecieków wewnątrzsercowych, funkcji i budowy serca itp.), wartości parametrów układu krzepnięcia (niektóre z leków stosowanych w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego IPAH pogarszają funkcje płytek), a także ocena przepływów (USG, USG Doppler) w naczyniach obwodowych (szyjne i udowe) konieczne do optymalnego wyboru miejsca implantacji kaniuli układu pozaustrojowego utlenowania krwi (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*).

Pozostałe badania wykonuje się według standardowego protokołu kwalifikacyjnego do transplantacji płuc.

### Przygotowanie pacjenta na sali operacyjnej

- Intubacja rurką dwuświatłową — płuco, które nie jest w danym momencie przeszczepiane, powinno być wentylowane, ponieważ dzięki temu nie ma konieczności utrzymywania wysokiego rzutu na ECMO, a także można insuflować tlenek azotu (NO, *nitric oxide*).
- Wkłucie centralne w żyłę szyjnej.
- Cewnik Swan-Ganza i pomiar ciśnienia w tętnicy płucnej.
- Kaniulacja cewnikami naczyniowymi tętnicy promieniowej, tętnicy i żyły udowej — uzyskanie pomiaru krwawego ciśnienia tętniczego.
- DefiPady — wysokie ryzyko zaburzeń rytmu z migotaniem komór (VF, *ventricular fibrillation*) i częstoskurczem komorowym (VT, *ventricular tachycardia*) włącznie oraz brak szybkiego dostępu bezpośrednio do serca.
- Cell Saver — długa operacja oraz częste zaburzenia krzepnięcia wymuszają stosowanie metod oszczędzających krew.
- Preparaty krwi — zabezpieczone w szpitalnym banku krwi.
- Leki: antybiotyki według ostatnich posiewów zarówno biorcy, jak i dawcy lub rutynowo stosowane w ośrodku.
- Leki immunosupresyjne w zależności od protokołu stosowanego w danym ośrodku.

- Żylna-tętnicza ECMO (ECMO VA, *extracorporeal membrane oxygenation veno-arterial*) oraz zestaw kaniuli (dodatkowo w pełni przygotowany, kompletny układ do klasycznego krążenia pozaustrojowego [ECC, *extracorporeal circulation*] na sali operacyjnej).

### Operacja

Cechą wyraźnie odróżniającą przeszczepianie płuc (LTx) w IPAH/PAH od przeszczepiania w innych jednostkach chorobowych jest to, że zabiegi te są wykonywane z założenia przy użyciu technik wspomaganego krążenia. Szeroka dostępność do technologii ECMO sprawiła, że stała się ona najczęściej wykorzystywaną techniką wspomaganą podczas operacji przeszczepiania płuc, wypierając klasyczne ECC. Chirurdzy wybierają chętniej ECMO niż ECC, ponieważ technologia ta nie wiąże się z koniecznością stosowania heparyny w czasie operacji i co za tym idzie — pozwala na operowanie w bezkrwawym polu.

W zależności od preferowanych w danym ośrodku protokołów stosuje się różne dostępy naczyniowe w kaniulacji: naczynia udowe, podobojczykowe, szyjne, a także bezpośrednio aortę i struktury serca. Stosowana jest kaniulacja bezpośrednia lub poprzez doszywane do naczyń syntetyczne grafty naczyniowe. To pokazuje, jak ważne są wspomniane wcześniej liczne techniki obrazowania w procesie kwalifikacji do LTx. W większości przypadków strategia kaniulacji jest zaplanowana wcześniej. Zdarza się jednak, że wystąpi konieczność doraźnej zmiany planów pod wpływem nieprzewidzianych zdarzeń. Im szerszym wachlarzem dostępów chirurgicznych zespół dysponuje, tym łatwiej reagować na trudne sytuacje.

Ostatecznie podłączony i odpowietrzony układ ECMO zaczyna pracować w momencie najwygodniejszym dla operującego chirurga. Nie ma konieczności stosowania w pierwszych 24 godzinach heparyny. Preferowanym dostępem jest minitorakotomia przednio-boczna najczęściej przez 4. lub 5. przestrzeń międzybrową. Kolejność, w jakiej przeszczepia się płuca, ustalana jest indywidualnie. Czynności chirurgiczne wykonywane są najczęściej według schematu:

- Uwolnienie płuca ze zrostów (jeżeli występują) i wy-preparowanie struktur wnęki:
  - odcięcie więzadła płucnego od przepony do wnęki,
  - zaklemowanie tętnicy płucnej,
  - podwiązanie żył płucnych jak najbardziej obwodowo,
  - odcięcie żyły płucnej dolnej, następnie górnej, a później tętnicy płucnej,
  - odcięcie oskrzela,
  - usunięcie płuca z jamy opłucnej,
  - otwarcie worka osierdziowego wokół żył płucnych,
  - hemostaza wnęki.

Równolegle asystujący chirurg wykonuje rozdzielenie i przygotowanie płuc dawcy do implantacji.



Jeżeli wykorzystywany jest dostęp przedni (preferowany w ośrodkach w Gdańsku i Zabrze), to kolejność czynności jest następująca:

1. Wszczepianie płuca rozpoczyna się od wykonania zespolenia oskrzelowego, które może być zaraz po jego zakończeniu weryfikowane za pomocą bronchoskopii lub obrazu wideo z rurki intubacyjnej zaopatrzonej w kamerę (jeśli dostępna). Miejsce zszycia pokrywane jest klejem tkankowym.
2. Kolejnym etapem jest wykonanie zespolenia tętniczego, nierzadko wymagające chirurgicznej korekcji szerokiej tętnicy biorcy.
3. Zespolenie żyłne to właściwie połączenie lewego przedsionka biorcy z fragmentem przedsionka dawcy — jest wykonywane na końcu.

Po zakończeniu zespolenia, a przed zawiązaniem szwów na naczyniach, występuje konieczność usunięcia powietrza zalegającego w łożysku naczyniowym dawcy. Jest to krytycznie ważny moment. Istota problemu polega na tym, że ewentualnie pozostawione w naczyniach płucnych, a w szczególności w układzie żylnym powietrze po uruchomieniu przepływu krwi jest wypychane do „lewego serca” i dalej do aorty, skąd ma otwartą drogę do naczyń wieńcowych i dogłowych z całą realną konsekwencją wywołania zatorów powietrznych. Kolejno następuje:

- odklewanie i odpowietrzenie tętnicy płucnej — pozwoli luzowany jest klem naczyniowy, dając kontrolowany napływ krwi do płuca — odpowietrzenie *antegrade*;
- odpowietrzenie od strony żył płucnych — odpowietrzenie *retrograde*;
- zawiązanie szwów na obu naczyniach;
- zdjęcie klemów;
- kontrola obecności powietrza w lewym sercu i aorcie — echokardiografia przezprzełykowa (TEE, *transesophageal echocardiography*);
- hemostaza;
- rozpoczęcie wentylacji przeszczepionego płuca poprzedzone jego rekrutacją (rozprężeniem zapadniętych pęcherzyków płucnych);
- założenie drenu do okolicy grzbietowej kąta żebrowo-przeponowego.

Kiedy stan miejscowy i ogólny są zadowalające, można rozpocząć przeszczepianie płuca po drugiej stronie. Istotne wydaje się, aby czas pomiędzy odkleowaniem naczyń po stronie przeszczepianej w pierwszej kolejności a założeniem klemu na tętnicę płucną po stronie drugiej był nie krótszy niż 1 godzina. Pozwala to przeszczepionemu płucowi zaadaptować się do panujących warunków hemodynamicznych, minimalizując ryzyko jego obrzęku. Po przeszczepieniu drugiego płuca do obu szczytów opłucnych zakładane są drugie dreny i po uzyskaniu akceptowalnej hemostazy klatka piersiowa jest zamykana. Pacjent jest przeintubowany na klasyczną rurkę jednoświatłową i przed wyjazdem z sali operacyjnej ma wykonaną bronchoskopowo toale-

tę drzewa oskrzelowego. Następnie zostaje przekazany na oddział pooperacyjny.

Wraz z zastosowaniem systemów ECMO do przeprowadzania operacji przeszczepiania płuc zwłaszcza u pacjentów z IPAH/PAH oraz nabywane zrozumienie mechanizmów prowadzących do powstania kryz oraz niewydolności lewokomorowej w przebiegu pooperacyjnym po LTx, niektóre ośrodki rozwinęły program rutynowego przedłużania wspomaganie ECMO, a niektóre wypracowały metody mniej inwazyjne, zapobiegające takim sytuacjom. Przy wyborze tej strategii uznaje się, że korzyści z utrzymywania stabilności hemodynamicznej w pierwszych dobach po LTx i czasu, jaki uzyskuje się na adaptację układu sercowo naczyniowego do nowej sytuacji, są większe niż ryzyko związane z narażeniem pacjenta na powikłania wynikające z przedłużenia stosowania ECMO AV poza czas samej operacji, mimo iż wiąże się to z konieczną już wtedy heparynizacją.

Z kolei w innych zespołach przeszczepiających opracowano protokoły postępowania pooperacyjnego dążące do unikania niestabilności krążeniowo-oddechowej bez stosowania metod inwazyjnych. W ośrodkach preferujących takie postępowanie system ECMO jest zazwyczaj (80%) odłączany od pacjenta jeszcze na sali operacyjnej, przed wyjazdem na oddział pooperacyjny. Zastosowanie nowych technik monitorowania hemodynamicznego jak możliwość ciągłego pomiaru rzutu serca zdecydowanie poprawiło natychmiastową diagnostykę i pozwala szybko wdrażać leczenie nieinwazyjne lub mniej inwazyjne, choć również niepozbawione działań niepożądanych. Jest jeszcze zbyt mało wyników badań, by uznać którąś z proponowanych strategii za skuteczniejszą, ale warto szukać nowych rozwiązań, ponieważ na całym świecie śmiertelność wczesna po przeszczepieniu płuc w IPAH/PAH jest największa spośród wszystkich transplantacji płuc wykonywanych z powodu innych schorzeń.

### **PILNE PRZESZCZEPIENIE PŁUC — KRYTERIA, ROLA TERAPII PODTRZYMUJĄCYCH, W TYM ECMO**

Pilna kwalifikacja do zabiegu transplantacji płuc u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym obejmuje sytuacje, w których choroba stanowi bezpośrednie zagrożenie życia lub szacuje się, że doprowadzi do zgonu w ciągu kilku dni bądź tygodni.

Wskazania do transplantacji płuc w trybie pilnym u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym:

4. Pogorszenie kliniczne rozumiane jako:
  - IV klasa czynnościowa;
  - utrzymująca się dekompenacja prawej komory (wodobrzusze, obrzęki obwodowe, przepełnienie żył szyjnych, nawracające krwiopłucia) pomimo optymalnej terapii farmakologicznej, w tym leczenia dożylnymi, eskalowanymi do maksymalnie tolerowanych, dawkami prostacyklin podawanych parenteralnie;

- szybko postępująca choroba, bez reakcji na eskalację terapii swoistej, w tym terapii maksymalnej.
- 5. Objawy niewydolności prawej komory u pacjentów z chorobą zarostową żył płucnych i/lub hemangiomasznością płucną, u których terapia celowana na tętniczki płucne jest przeciwwskazana lub źle tolerowana.

#### **Terapie podtrzymujące, pomosty do pilnej transplantacji:**

1. Septostomia przedsionkowa w nowej odsłonie, czyli przedsionkowy regulator przepływu (AFR, *atrial flow regulator*), nitrylowa zapinka o średnicy od 4–10 mm, zakładana do przegrody międzyprzedsionkowej celem wytworzenia sztucznego otworu (*shunt*) u pacjentów, u których maksymalna terapia farmakologiczna z zastosowaniem parenteralnych prostacyklin jest nieskuteczna [49]. Zabieg powoduje dekompresję prawego przedsionka, zmniejsza objawy niewydolności serca, poprawia wydolność wysiłkową i stanowi uznaną opcję pomostu do transplantacji płuc dla pacjentów z ciężką niewydolnością prawej komory [50, 55, 56]. Jednocześnie, poprzez skierowanie części rzutu na stronę lewą, poprawia rzut lewej komory i w tym mechanizmie umożliwia jej „trening”, przygotowując na przyjęcie większej objętości po przeszczepieniu płuc.
2. Zabieg Potts’a — możliwy tylko w przypadku suprasystemowego nadciśnienia w tętnicy płucnej. Stanowi połączenie lewej tętnicy płucnej z aortą zstępującą, redukując ciśnienie w tętnicy płucnej oraz stanowiąc przejściową alternatywę do transplantacji i/lub pomost do przeszczepu płuc dla pacjentów z ciężką niewydolnością prawej komory i wykorzystanymi metodami optymalnej terapii farmakologicznej [57, 58].
3. ECMO — wykorzystywane w 3 przypadkach:
  - jako pomost do transplantacji — w najlepszych ośrodkach transplantacyjnych na świecie jest to najczęściej wykorzystywana metoda pomostowania. Aby zapewnić poprawę rzutu oraz odbarczyć niewydolną prawą komorę serca, stosuje się wyłącznie w konfiguracji żylna-tętnicznej, to znaczy krew jest odbierana z prawego przedsionka (kaniula/-e wprowadzana/-e poprzez żyłę szyjną wewnętrzną prawą i/lub żyłę udową prawą/lewą) i zwracana po utlenowaniu przez kaniulę wprowadzoną poprzez tętnicę udową wspólną prawą/lewą do aorty zstępującej (ew. poprzez tętnicę podobojczykową prawą/tętnicę szyjną wspólną prawą, jak to się dzieje w przypadku konfiguracji typu *upper body ECMO*) [59, 60];
  - w celu kondycjonowania wielonarządowego — niewydolnego serca oraz innych niewydolnych narządów w przypadku pacjentów w najbardziej zaawansowanym stadium PAH, stanowiąc jednocześnie pomost do decyzji (*bridge to decision*);
  - jako bezwzględny warunek i element typowej operacji transplantacji płuc.

4. Terapie, których podstawy teoretyczne oraz wstępne wyniki badań klinicznych są zachęcające:
  - denerwacja współczulna tętnicy płucnej (PADN, *pulmonary artery denervation*) [61, 62];
  - system ARIA — system całkowicie implantowalny, zmniejszający pracę RV i jednocześnie zwiększający rzut prawej komory serca poprzez synchronicznie napełniający się i opróżniający balon wprowadzany do pnia tętnicy płucnej [63];
  - resynchronizacja/stymulacja prawej komory serca [64].

### **MONITOROWANIE PACJENTA PO PRZESZCZEPIENIU PŁUC**

Przeszczepienie płuc ma na celu nie tylko przedłużenie życia, ale także poprawę jego jakości u chorych z przewlekłymi chorobami układu oddechowego. Dlatego szczególne znaczenie ma prowadzenie pacjentów po tym zabiegu, z uwagi na liczne powikłania, jakie mogą wystąpić zarówno we wczesnym okresie pooperacyjnym, jak i w późniejszym czasie. U większości chorych pomimo terapii immunosupresyjnej występuje ostra reakcja odrzucania przeszczepu, a prawie 50% doświadcza przewlekłego odrzucania (po roku lub więcej) [64]. Inne często pojawiające się problemy to infekcje, powikłania ze strony dróg oddechowych, niewydolność przeszczepu i poważne schorzenia pozapłucne.

Prowadzenie tych pacjentów wymaga doświadczenia i często zaangażowania specjalistów z różnych dziedzin. Poniżej przedstawiono główne zagadnienia z tym związane.

1. Chory po przeszczepieniu płuc powinien pozostawać pod stałą kontrolą ośrodka przeszczepiającego, w którym przeprowadzono zabieg, oraz okresową kontrolą ośrodka, który skierował chorego do przeszczepienia i sprawował nad nim opiekę przed przeszczepieniem.
2. W prawie połowie ośrodków stosuje się indukcję immunosupresji, podając w pierwszych dniach po przeszczepieniu przeciwciała przeciw receptorowi dla interleukiny 2 (IL-2) lub immunoglobulinę antytymocy-tarną albo (najrzadziej) alemtuzumab [67].
3. W leczeniu przewlekłym stosuje się zwykle terapię 3-lekową, obejmującą: 1) inhibitor kalcyneuryny: cyklosporyna lub takrolimus, 2) lek hamujący proliferację limfocytów: mykofenolan mofetylu lub azatiopryna, 3) glikokortykosteroid [65, 67–69].
4. Ostre odrzucanie komórkowe występuje u większości chorych w ciągu roku po przeszczepieniu, najczęściej w pierwszych 6 miesiącach. Objawy odrzucania przeszczepu są mało charakterystyczne (gorączka, kaszel, duszność) i wymagają różnicowania z infekcją lub niewydolnością przeszczepionych płuc z innych przyczyn. Konieczne jest wykonanie wielu badań: laboratoryjnych [stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), stężenie prokalcytoniny], mikrobiologicznych

(materiału uzyskanego z dróg oddechowych w czasie bronchoskopii), obrazowych (RTG i CT klatki piersiowej) oraz histopatologicznych [66–68].

5. Odrzucanie zależne od przeciwciał wymaga szczegółowej diagnostyki immunologicznej [66], obejmującej oznaczanie przeciwciał swoistych dla antygenów dawcy i ewentualnej dynamiki wzrostu ich miana, wraz z jednoczesną oceną zmian w przeszczepionym narządzie (aktywacja układu dopełniacza). Leczenie obejmuje hamowanie produkcji przeciwciał oraz ich usuwanie. Leczeniem pierwszego rzutu jest podawanie dożylnych immunoglobulin (IVIg, *intravenous immune globulin*) i plazmafereza [65, 69].
6. W leczeniu ostrego odrzucania stosuje się dożylnie metyloprednizolon 500–1000 mg/dobę przez 3 kolejne dni, następnie prednizon doustnie w dawce 0,5–1 mg/kg mc. przez kolejne 1–2 tygodnie, stopniowo zmniejszając dawkę w późniejszym okresie [67].
7. Przewlekłe odrzucanie występuje u większości chorych (u 70% w okresie 10 lat po transplantacji), w wybranych przypadkach może się ujawnić już od 3. miesiąca po przeszczepieniu płuc i jest czynnikiem w największym stopniu determinującym długoletnie przeżycie. Przewlekłe odrzucanie przeszczepu przyjmuje najczęściej postać zarostowego zapalenia oskrzelików (BO, *bronchiolitis obliterans*), a kluczowe znaczenie w jego rozpoznawaniu oraz monitorowaniu chorych ma badanie spirometryczne. Jednak ostateczne rozpoznanie tak zwanego zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (BOS, *bronchiolitis obliterans syndrome*) opiera się na badaniu histopatologicznym wycinka płuca. Z powodu procesu przewlekłego odrzucania, który może być spowolniony, ale niezahamowany przez leczenie immunosupresyjne, rozwija się przewlekła niewydolność allograftu płucnego (CLAD, *chronic lung allograft dysfunction*), która prowadzi do włóknienia płuc [65, 66, 69, 70]. Nie ma skutecznej metody leczenia CLAD. Obserwowano zatrzymanie progresji BOS po całkowitym napromienianiu tkanki limfatycznej, ale metoda ta nie jest szeroko stosowana. Inną metodą jest podawanie alemtuzumabu, będącego przeciwciałem monoklonalnym przeciwko glikoproteinie CD52 limfocytów, albo globuliny antytymocytarnej [65, 71]. Wykonywane są także zabiegi retransplantacji płuc, co jednak przynosi efekty u niewielkiej liczby pacjentów [65, 69, 72]. Problemem jest wybór optymalnej techniki operacyjnej oraz identyfikacja chorych, u których zabieg ten może przynieść oczekiwane korzyści.
8. Zakażenia związane ze stosowaniem immunosupresji są zazwyczaj powodowane przez bakterie oportunistyczne, cechujące się lekoopornością [68–70]. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi są *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*, ale występują też zakażenia drobnoustrojami atypowymi (*Legionella*, *Chlamydomphila*, *Mycoplasma*). W zakażeniach o etiologii grzybiczej dominują grzyby pleśniowe (np. *Aspergillus*),

rzadziej *Pneumocystis jiroveci* (dawniej *Pneumocystis carinii*). Spośród zakażeń wirusowych szczególnie niepomyślnie rokuje zapalenie płuc wywołane przez wirusa cytomegalii (CMV). Zakażenia występujące po przeszczepieniu płuc mają szczególnie ciężki przebieg kliniczny.

9. Opieka nad chorym po przeszczepieniu płuc wymaga:
  - monitorowania immunosupresji w aspekcie farmakologicznym (oznaczanie stężeń leków immunosupresyjnych w celu zapewnienia pożądanych poziomów), jak i toksyczności (parametry funkcji nerek, lipidogram, glikemia, ocena pod kątem rozwoju cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, przewlekłej choroby nerek, osteoporozy, a także wystąpienia choroby nowotworowej);
  - dostępności pracowni bronchoskopii z możliwością wykonywania zabiegów interwencyjnych w drogach oskrzelowych oraz biopsji przezoskrzelowej (najlepiej kriobiopsji);
  - dostępności wyspecjalizowanej pracowni bakteriologicznej i wirusologicznej, z możliwością diagnozowania rzadkich patogenów najczulszymi metodami (PCR, diagnostyka molekularna);
  - możliwości wykonania całkowitego napromieniania tkanki limfatycznej (TLI, *total lymphoid irradiation*), ewentualnie fotoforezy;
  - posiadania pracowni immunologii transplantacyjnej: pracownia HLA, monitorowanie występowania *de novo* przeciwciał przeciwko antygenom dawcy (DSA, *donor specific antibody*).
10. Planowe kontrole u pacjentów po przeszczepieniu płuc przeprowadzane są co 14 dni — przez pierwsze 3 miesiące, następnie co miesiąc — do 6 miesięcy, potem co 2–3 miesiące — do końca 1. roku, a następnie co 3–6 miesięcy.

### JAK ROZMAWIAĆ Z CHORYM PRZED ZABIEGIEM PRZESZCZEPIENIA PŁUC?

Perspektywa przeszczepienia płuc jako metody leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) może być trudna emocjonalnie. W świadomości niektórych pacjentów (ale i lekarzy) ta metoda leczenia jest odbierana jako ostateczna, związana ze znaczną progresją choroby i „niepowodzeniem” leczenia farmakologicznego. Inni z kolei mogą ją postrzegać jako „początek końca” lub po prostu „zamianę jednej choroby na drugą”.

Chociaż przeszczepienie płuc może być procesem trudnym, omówienie takiej możliwości na wczesnym etapie (nawet zanim faktycznie będzie ono potrzebne) pozwoli zarówno pacjentowi, jak i jego rodzinie na rozważenie go jako opcji leczenia w przyszłości.

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką, obarczoną niekorzystnym rokowaniem. Nowe leki, możliwości terapii skojarzonych *up-front* oraz strategia dążenia do szybkiego uzyskania profilu niskiego ryzyka w większym stopniu niż kilkanaście lat temu wydłużyła (zarówno w świadomości pacjentów, jak i lekarzy) czas do kwalifikacji

do przeszczepienia płuc. Ważne jest jednak, aby już w momencie rozpoczęcia leczenia po raz pierwszy pojawiła się opcja przeszczepienia. Pierwsza hospitalizacja i rozpoczęcie terapii (a zwłaszcza terapii z prostacyklinami) jest niezwykle ważnym momentem w relacji pacjent–lekarz. Rozmowa na temat choroby, jej etiologii, zaawansowania, wybranego schematu terapii powinna w sposób zrozumiały wyjaśnić pacjentowi proces leczenia i monitorowania postępu choroby oraz etap, na którym należy rozważyć kwalifikację do przeszczepienia płuc.

Ważne jest, aby wszystkie osoby z tętniczym nadciśnieniem płucnym, które potrzebują przeszczepienia płuc lub mogą go potrzebować w przyszłości, zrozumiały, na czym polega proces przeszczepienia, i otrzymały informacje umożliwiające podjęcie świadomej decyzji.

Wczesne skierowanie do ośrodka transplantacyjnego daje szansę spotkania się z multidyscyplinarnym zespołem transplantacyjnym przed rozpoczęciem procedury kwalifikacji i wpisania na aktywną listę. Każdy, kto żyje z PAH, wie, że przebieg choroby może być nieprzewidywalny (zwłaszcza pacjenci w trakcie terapii prostacykliną parenteralną) i pogorszenie stanu klinicznego może nastąpić bardzo szybko, co spowoduje konieczność pilnego skierowania na przeszczepienie płuc.

Istotnym elementem rozmowy o przeszczepieniu płuc jest wyjaśnienie pacjentom pojęcia tak zwanego okna transplantacyjnego, czyli optymalnego czasu do wykonania zabiegu, w którym pacjent jest wystarczająco chory, aby potrzebować przeszczepienia, ale także wystarczająco zdrowy, aby wyzdrowieć po operacji.

Istotnym elementem przygotowania do przeszczepienia jest stworzenie pacjentowi możliwości poznania zespołu transplantacyjnego, który zarówno wyjaśni mu i jego bliskim przebieg zabiegu, jak i nakreśli plan współpracy w okresie po przeszczepieniu.

Od momentu wpisania na aktywną listę rozpoczyna się okres oczekiwania na przeszczepienie, który może być nieprzewidywalny. Należy przygotować pacjenta emocjonalnie na możliwość wystąpienia „fałszywego alarmu” w przypadku nieodpowiednich płuc dawcy i zapewnić, że nie jest to związane z usunięciem z listy przeszczepowej. Z perspektywą przeszczepienia wiąże się wiele emocji, w tym lęk, depresja, a nawet pogodzenie się z postępującą chorobą taką jak PAH. Wsparcie z strony zespołu kwalifikującego, transplantacyjnego oraz rodziny jest niezwykle istotne w przewyciężeniu tych i innych emocji towarzyszących przeszczepowi. Uzyskanie pomocy w radzeniu sobie z wyzwaniem emocjonalnymi nie powinno wpływać na kandydaturę do przeszczepienia, ale brak pomocy może utrudnić dostęp do opieki medycznej, w tym do przeszczepienia.

### Informacje o artykule

**Konflikt interesów:** TMK — honoraria za wykłady, konsultacje i pokrycie kosztów konferencji od firm: MSD, AOP, Janssen, Bayer. KK — honoraria za wykłady, konsultacje

i pokrycie kosztów konferencji od firm: AOP, Actelion/Janssen, Bayer, Ferrer, MSD, Pfizer. JDK — honoraria za wykłady od firm: AOP, Actelion/Janssen, Bayer. EM — honoraria za wykłady, konsultacje i pokrycie kosztów konferencji od firm: AOP, Actelion/Janssen, Bayer, Ferrer, MSD, Pfizer. GK — honoraria za wykłady od firm: MSD, AOP, Janssen, Ferrer; pokrycie kosztów konferencji od firm: Janssen, MSD, AOP; granty badawcze od firmy: Ferrer; honoraria za konsultacje od firm: AOP, MSD, Janssen. EL — honoraria za wykłady od firm: MSD, AOP, Janssen, Ferrer; pokrycie kosztów konferencji od firm: Janssen, MSD, AOP, Ferrer; honoraria za konsultacje od firm: AOP, MSD, Janssen. AT — honoraria za konsultacje i wykłady od firm: AOP, Bayer, Ferrer, Janssen, Pfizer, MSD. Inni autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

- Kopeć G, Kurzyńska M, Mroczek E, et al. Database of Pulmonary Hypertension in the Polish Population (BNPPL): design of the registry. *Kardiologia Pol.* 2019; 77(10): 972–974, doi: [10.33963/KP.14988](https://doi.org/10.33963/KP.14988), indexed in Pubmed: [31553328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553328/).
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31936377/).
- Wawrzyńska L, Remiszewski P, Kurzyńska M, et al. A case of a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with lung transplantation: a „bumpy road” to success [article in Polish]. *Pol Arch Med Wewn.* 2006; 115(6): 565–571, indexed in Pubmed: [17263229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17263229/).
- Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1801887, doi: [10.1183/13993003.01887-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018), indexed in Pubmed: [30545970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545970/).
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022; 43(38): 3618–3731, doi: [10.1093/eurheartj/ehac237](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237), indexed in Pubmed: [36017548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017548/).
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545971/).
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8532025/).
- Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008; 149(8): 521–530, doi: [10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00004](https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00004), indexed in Pubmed: [18936500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18936500/).
- Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J.* 2014; 43(6): 1691–1697, doi: [10.1183/09031936.00116313](https://doi.org/10.1183/09031936.00116313), indexed in Pubmed: [24627535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24627535/).
- D’Alto M, Badagliacca R, Argiento P, et al. Risk reduction and right heart reverse remodeling by upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2020; 157(2): 376–383, doi: [10.1016/j.chest.2019.09.009](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.009), indexed in Pubmed: [31563498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563498/).
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185620/).
- Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37(10): 1169–1183, doi: [10.1016/j.healun.2018.07.020](https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.07.020), indexed in Pubmed: [30293613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293613/).



13. Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021; 40(11): 1349–1379, doi: 10.1016/j.healun.2021.07.005, indexed in Pubmed: 34419372.
14. Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1): 1801906, doi: 10.1183/13993003.01906-2018, indexed in Pubmed: 30545979.
15. Zembala M, Religa Z, Large S, et al. An 18-year follow-up after the first successful heart-lung transplant in Poland. Authors' tribute to the pioneers of heart and lung transplantation. *Kardiologia Pol*. 2020; 78(7-8): 773–775, doi: 10.33963/KP.15420, indexed in Pubmed: 32500995.
16. Deterling RA, Clagett OT. Aneurysm of the pulmonary artery: Review of the literature and report of a case. *Am Heart J*. 1947; 34(4): 471–499, doi: 10.1016/0002-8703(47)90527-9, indexed in Pubmed: 20266464.
17. Demkow M, Kalińczuk Ł, Kepka C, et al. Left main artery compression by pulmonary artery aneurysm and ostial athero-stenosis of left anterior descending artery in a young female with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2012; 33(20): 2621, doi: 10.1093/eurheartj/ehs195, indexed in Pubmed: 22782942.
18. Pan HC, Wang KY, Liang KW. Left main coronary artery stenting to relieve extrinsic compression by a giant pulmonary artery aneurysm in a patient with idiopathic pulmonary artery hypertension. *Heart Lung Circ*. 2016; 25(10): e122–e125, doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.020, indexed in Pubmed: 27085308.
19. Nesta M, Cammertoni F, Mangini S, et al. Angina in left main coronary artery occlusion by pulmonary artery aneurysm. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2017; 25(3): 216–218, doi: 10.1177/0218492315603212, indexed in Pubmed: 26307054.
20. Jurado-Román A, Hernández-Hernández F, Ruíz-Cano MJ, et al. Compression of the left main coronary artery by a giant pulmonary artery aneurysm. *Circulation*. 2013; 127(12): 1340–1341, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.152199, indexed in Pubmed: 23529535.
21. Alkhouli M, Huda N, Bashir R, et al. Left main coronary artery compression syndrome and spontaneous coronary artery dissection: coincidence or pathologic association? *Heart Lung*. 2014; 43(4): 284–285, doi: 10.1016/j.hrtlng.2014.03.008, indexed in Pubmed: 24751338.
22. Żyłkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2012; 142(6): 1406–1416, doi: 10.1378/chest.11-2794, indexed in Pubmed: 22797193.
23. Florczyk M, Wieteska M, Kurzyna M, et al. Acute and chronic dissection of pulmonary artery: new challenges in pulmonary arterial hypertension? *Pulm Circ*. 2018; 8(2): 2045893217749114, doi: 10.1177/2045893217749114, indexed in Pubmed: 29251549.
24. Duijnhouwer AL, Navarese EP, Van Dijk APJ, et al. Aneurysm of the pulmonary artery, a systematic review and critical analysis of current literature. *Congenit Heart Dis*. 2016; 11(2): 102–109, doi: 10.1111/chd.12316, indexed in Pubmed: 26555132.
25. Restrepo CS, Carswell AP. Aneurysms and pseudoaneurysms of the pulmonary vasculature. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012; 33(6): 552–566, doi: 10.1053/j.sult.2012.04.001, indexed in Pubmed: 23168064.
26. Kreibich M, Siepe M, Kroll J, et al. Aneurysms of the pulmonary artery. *Circulation*. 2015; 131(3): 310–316, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012907, indexed in Pubmed: 25601950.
27. Johnston H, Reisz G. Changing spectrum of hemoptysis. Underlying causes in 148 patients undergoing diagnostic flexible fiberoptic bronchoscopy. *Arch Intern Med*. 1989; 149(7): 1666–1668, doi: 10.1001/archinte.149.7.1666, indexed in Pubmed: 2742442.
28. Ibrahim WH. Massive haemoptysis: the definition should be revised. *Eur Respir J*. 2008; 32(4): 1131–1132, doi: 10.1183/09031936.00080108, indexed in Pubmed: 18827169.
29. Cordovilla R, Bollo de Miguel E, Nuñez Ares A, et al. Diagnosis and treatment of hemoptysis. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52(7): 368–377, doi: 10.1016/j.arbres.2015.12.002, indexed in Pubmed: 26873518.
30. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2005; 128(2): 729–738, doi: 10.1378/chest.128.2.729, indexed in Pubmed: 16100161.
31. Ong TH, Eng P. Massive hemoptysis requiring intensive care. *Intensive Care Med*. 2003; 29(2): 317–320, doi: 10.1007/s00134-002-1553-6, indexed in Pubmed: 12594593.
32. Holsclaw DS, Grand RJ, Schwachman H. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1970; 76(6): 829–838, doi: 10.1016/s0022-3476(70)80362-6, indexed in Pubmed: 5444576.
33. Garzon AA, Cerruti MM, Golding ME. Exsanguinating hemoptysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982; 84(6): 829–833, indexed in Pubmed: 7144217.
34. Żyłkowska J, Kurzyna M, Pietura R, et al. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011; 139(3): 690–693, doi: 10.1378/chest.10-1134, indexed in Pubmed: 21362657.
35. George MP, Champion HC, Pilewski JM. Lung transplantation for pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2011; 1(2): 182–191, doi: 10.4103/2045-8932.83455, indexed in Pubmed: 22034605.
36. Bartolome S, Hoepfer MM, Klepetko W. Advanced pulmonary arterial hypertension: mechanical support and lung transplantation. *Eur Respir Rev*. 2017; 26(146): 170089, doi: 10.1183/16000617.0089-2017, indexed in Pubmed: 29263172.
37. Benza R, Biederman R, Murali S, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(21): 1683–1692, doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.033, indexed in Pubmed: 19007687.
38. Rogula SP, Mutwil HM, Gąsecka A, et al. Antiplatelet effects of prostacyclin analogues: Which one to choose in case of thrombosis or bleeding? *Cardiol J*. 2021; 28(6): 954–961, doi: 10.5603/CJ.a2020.0164, indexed in Pubmed: 33200814.
39. Menon AA, Sahay S, Braverman LE, et al. Thyroid dysfunction in patients with pulmonary artery hypertension (PAH): the effect of therapies affecting the prostanoid pathway. *Lung*. 2019; 197(6): 761–768, doi: 10.1007/s00408-019-00283-8, indexed in Pubmed: 31696306.
40. Kopec G, Waligóra M, Stępniewski J, et al. Indwelling central venous catheter occlusion during chronic epoprostenol infusion. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37(7): 938–940, doi: 10.1016/j.healun.2018.03.018, indexed in Pubmed: 29731239.
41. Kurzyna M, Małaczyńska-Rajpold K, Koteja A, et al. An implantable pump Lenus pro® in the treatment of pulmonary arterial hypertension with intravenous treprostinil. *BMC Pulm Med*. 2017; 17(1): 162, doi: 10.1186/s12890-017-0474-7, indexed in Pubmed: 29195500.
42. McLaughlin VV, Hoepfer MM, Channick RN, et al. Pulmonary arterial hypertension-related morbidity is prognostic for mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(7): 752–763, doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.010, indexed in Pubmed: 29447737.
43. Kurzyna M, Żyłkowska J, Fijałkowska A, et al. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiologia Pol*. 2008; 66(10): 1033–1041, indexed in Pubmed: 19006024.
44. Luong ML, Morrissey O, Husain S. Assessment of infection risks prior to lung transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23(6): 578–583, doi: 10.1097/QCO.0b013e32833f9f93, indexed in Pubmed: 20847696.
45. Quatredeniers M, Montani D, Cohen-Solal A, et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: perspectives. *Pulm Circ*. 2021; 11(3): 20458940211021301, doi: 10.1177/20458940211021301, indexed in Pubmed: 34178305.
46. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(2), doi: 10.1183/13993003.00332-2018, indexed in Pubmed: 30578391.
47. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011; 60(2): 1–64, indexed in Pubmed: 21293327.
48. Sobański PZ, Brzezińska Rajszyz G, Grodzicki T, et al. Palliative care for people living with cardiac disease. *Kardiologia Pol*. 2020; 78(4): 364–373, doi: 10.33963/KP.15276, indexed in Pubmed: 32336071.
49. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2007; 131(4): 977–983, doi: 10.1378/chest.06-1227, indexed in Pubmed: 17426198.

50. Janus M, Sławek-Szmyt S, Araszkiewicz A, et al. Atrial flow regulator as a bridge to lung transplant in a young patient with drug-resistant idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Kardiol Pol.* 2020; 78(5): 461–462, doi: [10.33963/KP.15178](https://doi.org/10.33963/KP.15178), indexed in Pubmed: 32024808.
51. Salna M, van Boxtel B, Rosenzweig EB, et al. Modified potts shunt in an adult with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14(4): 607–609, doi: [10.1513/AnnalsATS.201701-057LE](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201701-057LE), indexed in Pubmed: 28362533.
52. Gąsecka A, Banaszkiewicz M, Nieuwland R, et al. Prostacyclin analogues inhibit platelet reactivity, extracellular vesicle release and thrombus formation in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Clin Med.* 2021; 10(5): 1024, doi: [10.3390/jcm10051024](https://doi.org/10.3390/jcm10051024), indexed in Pubmed: 33801460.
53. Ołasińska-Wiśniewska A, Mularek-Kubzdela T, Araszkiewicz A, et al. The man from the kingdom of the near-dead - modern treatment of pulmonary hypertension [article in Polish]. *Kardiol Pol.* 2011; 69(11): 1171–1173, indexed in Pubmed: 22090231.
54. Małaczyńska-Rajpold K, Komosa A, Błaszyk K, et al. The management of supraventricular tachyarrhythmias in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung Circ.* 2016; 25(5): 442–450, doi: [10.1016/j.hlc.2015.10.008](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.10.008), indexed in Pubmed: 26643289.
55. Gorbachevsky SV, Shmalts AA, Dadabaev GM, et al. Outcomes of atrioseptostomy with stenting in patients with pulmonary arterial hypertension from a large single-institution cohort. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(9): 725, doi: [10.3390/diagnostics10090725](https://doi.org/10.3390/diagnostics10090725), indexed in Pubmed: 32967148.
56. Sandoval J. The long and winding road of atrial septostomy. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(11): 971, doi: [10.3390/diagnostics10110971](https://doi.org/10.3390/diagnostics10110971), indexed in Pubmed: 33227906.
57. Baruteau AE, Serraf A, Lévy M, et al. Potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: long-term results. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94(3): 817–824, doi: [10.1016/j.athoracsur.2012.03.099](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.03.099), indexed in Pubmed: 22704329.
58. Aggarwal M, Grady RM, Choudhry S, et al. Potts shunt improves right ventricular function and coupling with pulmonary circulation in children with suprasystemic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018; 11(12): e007964, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.118.007964](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007964), indexed in Pubmed: 30558504.
59. Szałel T, Urlik M, Antończyk R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: first Polish experience. *Transplantation Proc.* 2020; 52(7): 2110–2112, doi: [10.1016/j.transproceed.2020.02.114](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.02.114), indexed in Pubmed: 32241635.
60. Szałel T, Latos M, Urlik M, et al. Interventional and surgical treatments for pulmonary arterial hypertension. *J Clin Med.* 2021; 10(15): 3326, doi: [10.3390/jcm10153326](https://doi.org/10.3390/jcm10153326), indexed in Pubmed: 34362109.
61. Hoepfer MM, Galiè N. Letter by Hoepfer and Galiè regarding article, „Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the pulmonary artery denervation-1 study”. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016; 9(1): e003422, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003422](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003422), indexed in Pubmed: 26755573.
62. Hwalek A, Rosenheck JP, Whitson BA. Lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Dis.* 2021; 13(11): 6708–6716, doi: [10.21037/jtd-2021-20](https://doi.org/10.21037/jtd-2021-20), indexed in Pubmed: 34992846.
63. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Using the Aria CV Pulmonary Hypertension System (ASPIRE PH). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04555161> (July 20, 2021).
64. Right Ventricular Pacing in Pulmonary Arterial Hypertension. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194632>.
65. Bedair B, Hachem RR. Management of chronic rejection after lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2021; 13(11): 6645–6653, doi: [10.21037/jtd-2021-19](https://doi.org/10.21037/jtd-2021-19), indexed in Pubmed: 34992842.
66. Yoshiyasu N, Sato M. Chronic lung allograft dysfunction post-lung transplantation: The era of bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome. *World J Transplant.* 2020; 10(5): 104–116, doi: [10.5500/wjt.v10.i5.104](https://doi.org/10.5500/wjt.v10.i5.104), indexed in Pubmed: 32864356.
67. Kim SY, Jeong SuJ, Lee JG, et al. Critical care after lung transplantation. *Acute Crit Care.* 2018; 33(4): 206–215, doi: [10.4266/acc.2018.00360](https://doi.org/10.4266/acc.2018.00360), indexed in Pubmed: 31723887.
68. Potestio C, Jordan D, Kachulis B. Acute postoperative management after lung transplantation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31(2): 273–284, doi: [10.1016/j.bpa.2017.07.004](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.07.004), indexed in Pubmed: 29110799.
69. Verleden SE, Gottlieb J, Dubbeldam A, et al. „White-Out” after lung transplantation: a multicenter cohort description of late acute graft failure. *Am J Transplant.* 2017; 17(7): 1905–1911, doi: [10.1111/ajt.14268](https://doi.org/10.1111/ajt.14268), indexed in Pubmed: 28296181.
70. Costa J, Benvenuto LJ, Sonett JR. Long-term outcomes and management of lung transplant recipients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31(2): 285–297, doi: [10.1016/j.bpa.2017.05.006](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.05.006), indexed in Pubmed: 29110800.
71. January SE, Fester KA, Bain KB, et al. Rabbit antithymocyte globulin for the treatment of chronic lung allograft dysfunction. *Clin Transplant.* 2019; 33(10): e13708, doi: [10.1111/ctr.13708](https://doi.org/10.1111/ctr.13708), indexed in Pubmed: 31494969.
72. Verleden SE, Todd JL, Sato M, et al. Impact of CLAD phenotype on survival after lung retransplantation: a multicenter study. *Am J Transplant.* 2015; 15(8): 2223–2230, doi: [10.1111/ajt.13281](https://doi.org/10.1111/ajt.13281), indexed in Pubmed: 25940517.