



Vloga desnostranske srčne kateterizacije pri obravnavi bolnikov s pljučno hipertenzijo – pregled tematike in prikaz izkušenj Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

The role of right heart catheterisation in diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – overview and experiences from Department for pulmonary diseases and allergy, University Medical Centre Ljubljana

Polona Mlakar, David Lestan Urban, Barbara Salobir

Izvelek

Pljučna hipertenzija je pestra bolezen, ki pomembno poslabša napoved izida pri bolnikih, zato stremimo k zgodnjemu odkrivanju, saj določene podrazrede pljučne hipertenzije lahko učinkovito specifično zdravimo. Ključna preiskava, s katero potrdimo ali ovržemo diagnozo pljučna hipertenzija, je desnostranska srčna kateterizacija. Poleg invazivno izmerjenega tlaka v pljučni arteriji med desnostransko srčno kateterizacijo merimo minutni srčni iztis, opredelimo, ali gre za t.i. predkapilarno ali pokapilarno (oz. kombinirano) pljučno hipertenzijo, ter pri izbranih bolnikih izvajamo test vazoreaktivnosti in/ali test obremenitve s tekočino. Ultrazvočna preiskava srca je sicer bolj dostopna, enostavna in manj invazivna preiskava za odkrivanje pljučne hipertenzije, vendar nam lahko poda le verjetnost, da hipertenzija obstaja. Zato se uporablja le kot presejalna metoda za odkrivanje pljučne hipertenzije. Pri utemeljeno povečanem tveganju za pljučno hipertenzijo pa za postavitev diagnoze in spremljanje učinkovitosti zdravljenja redkih oblik pljučne hipertenzije vedno opravimo desnostransko srčno kateterizacijo. Najpogosteje se pljučna hipertenzija pojavlja pri bolnikih z boleznijo levega srca ali pljučno boleznijo. Redkejši obliki pljučne hipertenzije, pri katerih je v ospredju remodeliranje pljučnega žilja, sta pljučna arterijska hipertenzija in kronična trombembolična pljučna hipertenzija. Pri slednjih dveh so zelo učinkoviti specifični ukrepi, kot so uvedba specifičnih zdravil za pljučno hipertenzijo in pri kronični trombembolični pljučni hipertenziji na prvem mestu

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Polona Mlakar, e: polona.mlakar@live.com

Ključne besede: predkapilarna in pokapilarna pljučna hipertenzija; pljučna arterijska hipertenzija; srednji pljučni arterijski tlak; zagozditveni tlak; pljučna vaskularna rezistenca; desnostranska srčna kateterizacija

Key words: precapillary and postcapillary pulmonary hypertension; pulmonary arterial hypertension; mean pulmonary arterial pressure; wedge pressure; pulmonary vascular resistance; right heart catheterisation

Prispelo / Received: 16. 1. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 20. 4. 2022

Citirajte kot/Cite as: Mlakar P, Lestan Urban D, Salobir B. Vloga desnostranske srčne kateterizacije pri obravnavi bolnikov s pljučno hipertenzijo – pregled tematike in prikaz izkušenj Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Zdrav Vestn. 2023;92(1–2):31–42. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3330>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

pljučna endarterektomija in/ali balonska dilatacija pljučnih arterij. Vse to pomembno izboljša napoved izida bolezni in kakovost življenja bolnika. Na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergije Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana od septembra 2018 redno, tedensko, opravljamo desnostranske srčne kateterizacije za diagnosticiranje redkih oblik pljučne hipertenzije, spremljanje učinkovitosti zdravljenja in v postopku predpriprave na presaditev pljuč.

Abstract

Right heart catheterisation is crucial for confirming the diagnosis of pulmonary hypertension, especially in more rare disease subclasses. Right heart catheterisation enables us to measure pressure in pulmonary arteries, define hemodynamics and wedge pressure, which helps us differentiate between precapillary and postcapillary pulmonary hypertension. Furthermore, we perform vasoreactivity testing and fluid challenge testing during right heart catheterisation in selected subsets of patients. Although echocardiography is much more accessible and less invasive investigation, it can only serve us with probability of existence of pulmonary hypertension, yet we always need right heart catheterisation to confirm the diagnosis. Pulmonary hypertension covers a broad spectrum of disease subclasses, which are linked to various illnesses, most commonly left heart disease and pulmonary diseases. Rare disease subclasses are pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. These subclasses are effectively treated with pulmonary hypertension specific drugs and specific procedures such as pulmonary endarterectomy or pulmonary balloon angioplasty when indicated in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, which all drastically improve prognosis and quality of patients' life. Therefore, the diagnosis must be set firmly, always with the use of right heart catheterisation. In september 2018 we started to weekly perform right heart catheterisations at the Department for Pulmonary diseases and Allergy, University Medical Centre Ljubljana, for diagnosing and follow up of patients with rare subclasses of pulmonary hypertension and prior to listing patients for lung transplantation.

1 Uvod

Pljučna hipertenzija (v nadaljevanju PH) je pestra bolezen, povezana s številnimi različnimi boleznimi in stanji, ki privedejo do povišanega tlaka v pljučnem krvnem obtoku in desnostranskega srčnega popuščanja. Le redke podrazrede PH lahko specifično zdravimo. Izredno pomembno je, da te podrazrede ustrezno in pravočasno prepoznamo, saj le z zgodnjo uvedbo zdravil pomembno izboljšamo napoved izida bolezni. Pri tem je ključno, da se taki bolniki obravnavajo v terciarnih centrih, kjer se z diagnostiko in zdravljenjem ukvarja izkušen multidisciplinarni tim.

In če je bil še pred leti izziv ozaveščati laično in strokovno javnost, da je bolnike s PH potrebno zgodaj odkrivati, je zdaj, ko je ozaveščenost o tem že večja, predvsem pomembno, da se pri bolnikih postavi zanesljiva diagnoza, se jih uvrsti v podrazrede in oceni stopnjo PH. Pri tem je ena temeljnih preiskav tudi desnostranska srčna kateterizacija (*angl.* Right heart catheterisation, RHC), ki pomaga tako pri klasifikaciji bolezni kot oceni stopnje pljučne hipertenzije in pri sledenju učinkovitosti zdravljenja ter napovedovanju izida bolezni (1,3).

2 Klasifikacija pljučne hipertenzije

PH klasificiramo v 5 razredov (Tabela 1). Razvrstitve v razrede je nujna, saj je prav od uvrstitve v razred

odvisen tudi način zdravljenja. Pri tem RHC pomaga razločevati pokapilarno PH od predkapilarne PH; z ostalimi preiskavami pa sočasno ugotavljamo razloge zanjo in se na podlagi vseh skupaj odločimo, v kateri razred sodi bolnik s PH (1).

Najpogostejša je PH ob bolezni levega srca (razred 2), pri kateri se zaradi pasivnega prenosa tlaka iz pljučnih ven le-ta poviša tudi v pljučnih arterijah (4). Govorimo o t.i. izolirani pokapilarni PH. V nasprotju s pokapilarno PH je predkapilarna PH posledica bodisi propadanja pljučnih arterij in hipoksične vazokonstrikcije, bodisi primarne remodelacije pljučnih arterij oziroma arteriopatije, kar vse povzroči porast pljučne vaskularne rezistence (1,5). Predkapilarno PH zaradi propadanja pljučnih arterij ob boleznih pljuč (intersticijske bolezni pljuč, kronična obstruktivna pljučna bolezen in kombinirana pljučna fibroza z emfizemom) in ob hipoksemiji zaradi okoljsko nizke vsebnosti kisika v zraku (življenje na višinah) uvrščamo v skupino 3. To je druga najpogostejša oblika PH (1,6). Oba razreda PH, tako 2. kot 3., zaenkrat zdravimo le podporno in z zdravljenjem osnovne bolezni, saj še nimamo dovolj prospektivnih študij, ki bi izkazale učinkovitost doslej znanih specifičnih zdravil; še več, nekatere študije so pokazale celo povišano umrljivost in poslabšanje srčnega popuščanja ob tem (1,5,6).

Tabela 1: Klasifikacija pljučne hipertenzije. Povzeto po Galiè N et al., 2016 (1).

Klasifikacija pljučne hipertenzije
1. PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA (PAH)
1.1. Idiopatska
1.2. Dedna
1.2.1. Mutacija BMPR2
1.2.2. Druge mutacije
1.3. PAH zaradi zdravil ali toksinov
1.4. PAH, pridružena:
1.4.1. sistemskim vezivnotkivnim boleznim
1.4.2. okužbi z virusom HIV
1.4.3. portalni hipertenziji
1.4.4. pridružena prirojenim srčnim napakam
1.4.5. shistomiazii
1'. Venookluzivna pljučna hipertenzija in/ali pljučna kapilarna hemangiomatoza
1'1. Idiopatska
1'2. Dedna
1'2.1. Mutacija EIF2AK4
1'2.2. Druge mutacije
1'3. Povzročena z zdravili, toksini in obsevanjem
1'4. Pridružena:
1'4.1. sistemskim vezivnotkivnim boleznim
1'4.2. okužbi z virusom HIV
1''. Persistentna pljučna hipertenzija novorojenčka
2. PLJUČNA HIPERTENZIJA ZARADI BOLEZNI LEVEGA SRCA
2.1. Pljučna hipertenzija ob sistolični disfunkciji levega prekata
2.2. Pljučna hipertenzija ob diastolični disfunkciji levega prekata
2.3. Pljučna hipertenzija ob boleznih srčnih zaklopk
2.4. Pljučna hipertenzija ob prirojeni/pridobljeni obstrukciji vtočnega/iztočnega trakta levega prekata in prirojениh kardiomiopatijah
2.5. Pljučna hipertenzija ob prirojeni/pridobljeni stenozii pulmonalne vene
3. PLJUČNA HIPERTENZIJA ZARADI BOLEZNI PLJUČ IN/ALI HIPOKSIJE
3.1. Pljučna hipertenzija ob kronični obstruktivni pljučni bolezni
3.2. Pljučna hipertenzija ob intersticijski bolezni pljuč
3.3. Pljučna hipertenzija ob drugih pljučnih boleznih z mešanim restriktivnim in obstruktivnim vzorcem
3.4. Pljučna hipertenzija ob motnjah dihanja v spanju
3.5. Pljučna hipertenzija ob boleznih z alveolno hipoventilacijo

Klasifikacija pljučne hipertenzije

3.6. Pljučna hipertenzija ob kronični izpostavljenosti visoki nadmorski višini

3.7. Pljučna hipertenzija zaradi razvojnih bolezni pljuč

4. KRONIČNA TROMBEMBOLIČNA PLJUČNA HIPERTENZIJA (KTEPH) IN DRUGE OBSTRUKCIJE PLJUČNE ARTERIJE

4.1. Kronična trombembolična pljučna hipertenzija (KTEPH)

4.1. Druge obstrukcije pljučne arterije

4.2.1. Angiosarkom

4.2.2. Drugi znotrajžilni tumorji

4.2.3. Arteritis

4.2.4. Prirojena stenoza pulmonalne arterije

4.2.5. Paraziti

5. PLJUČNA HIPERTENZIJA Z NEJASNIMI IN ALI MULTIFAKTORSKIMI MEHANIZMI

5.1. Pljučna hipertenzija, povezana s hematološkimi boleznimi: hemolitična anemija, mieloproliferativne bolezni, splenektomija

5.2. Pljučna hipertenzija ob sistemskih boleznih: sarkoidoza, histocitoza, limfangioleiomiomatoza, neurofibromatoza

5.3. Pljučna hipertenzija ob presnovnih motnjah: bolezni kopičenja glikogena, Gaucherjeva bolezen, bolezni ščitnice

5.4. Drugo: pljučna tumorska trombotična mikroangiopatija, fibrozirajoči mediastinitis, kronična bolezen ledvic (z ali brez dializnega zdravljenja), segmentna pljučna hipertenzija

Legenda: BMPR2 – kostni morfogenetski proteinski receptor; EIF2AK4 – eukarijski faktor iniciacije translacije 2 alfa kinaza 4; HIV – virus človeške imunske pomanjkljivosti.

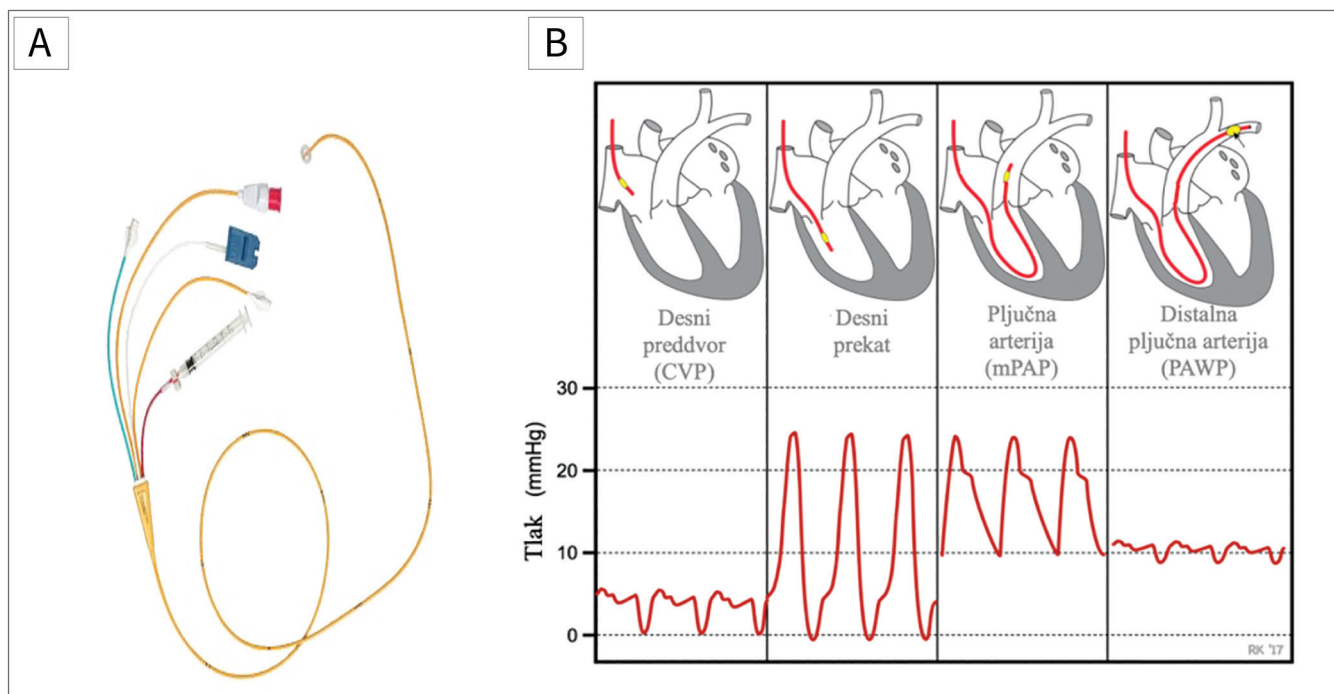
Na drugi strani poznamo redke oblike predkapilarne pljučne hipertenzije, pri kateri je v patogenezi vodilna prav primarna remodelacija malih pljučnih arterij. Pri teh oblikah PH s specifičnimi zdravili, ki delujejo neposredno na upočasnevanje remodelacije žilnih sten, pomembno vplivamo na potek bolezni in izboljšamo izid. To je pljučna arterijska hipertenzija (v nadaljevanju PAH) (razred 1), kamor sodi idiopatska/družinska PAH in PAH, ki je pridružena drugim boleznim, ter kronična trombembolična PH (v nadaljevanju KTEPH) (razred 4) (glej [Tabelo 1](#)). Te oblike PH obravnavamo posebej v ustrezno usposobljenih terciarnih centrih za PH (1,8). Medtem ko je pri razredu 1 – pljučna arterijska hipertenzija (v nadaljevanju PAH) pomembno, da bolniku po postavitvi diagnoze čimprej uvedemo specifična zdravila, je pri KTEPH pomembno, da sočasno z odločitvijo o uvajanju specifičnih zdravil vedno presodimo, ali je možna operacija (odstranitev pljučnih strdkov s pljučno endarterektomijo – v nadaljevanju PEA) ali balonska dilatacija pljučnih arterij (BPA) (1,9,10). O svojih izkušnjah zdravljenja z balonsko dilatacijo smo v Zdravniškem Vestniku že poročali (11).

Specifična zdravila za pljučno hipertenzijo delujejo na pljučne arterije neposredno z vazodilatacijo, poleg

tega imajo antiproliferativne, antifibrotične in protitrombotične učinke, kar dodatno prispeva k vazodilataciji in izboljšanjem pretoku skozi pljučni obtok. Delujejo na treh glavnih (pato)fizioloških poteh: poti dušikovega oksida (vazodilatator, zdravila spodbujajo njegovo delovanje), poti endotelina (endogeni vazokonstriktor, zavirajo njegovo delovanje) in poti prostaciklinov (vazodilatatorji, zdravila posnemajo njihovo delovanje in so najbolj potentna). Zdravila iz posameznih poti med seboj tudi kombiniramo in s tem dosežemo sinergistični in potencirani učinek (1,2).

3 Desnostranska srčna kateterizacija pri diagnosticiranju pljučne hipertenzije

Že več kot 90 let je minilo, odkar je bil prvi žilni kateter uveden v desno srce (le do desnega preddvora), zdravnika Swan in Ganz pa sta leta 1970 izdelala kateter z balončkom, ki ga je tok krvi usmerjal v pljučne arterije in je omogočil t.i. obposteljno kateterizacijo srca brez uporabe kateterskega laboratorija (12) ([Slika 1A](#)). Sprva se je RHC uporabljala le za nadzor hemodinamsko nestabilnih in kritično bolnih pacientov, kasneje pa se je začela s pridom uporabljati tudi pri diagnosticiranju PH.



Slika 1: A – Swan Ganzov kateter, pljučni arterijski kateter; B – slika poti katetra skozi desno srce do pljučne arterije in prikaz ustreznih tlačnih krivulj. Povzeto po proizvajalcu katetrov Edwards in Ragosta (34,35).

Zdaj je postala ena ključnih preiskav tako za diagnostičiranje in pravilno klasifikacijo pa tudi napovedovanje izida in spremljanje učinkovitosti zdravljenja PH. Na mestu pa je tudi pri bolnikih z neopredeljeno dispnejo za izključevanje PH, če neinvazivne preiskave pred tem niso bile povedne.

Z RHC merimo številne parametre, ki so ključni pri postavitvi diagnoze in napovedi izida PH: tlak v desnem preddvoru (preload desnega prekata), srednji tlak v pljučni arteriji (afterload desnega prekata), zagozditveni tlak (preload levega prekata), krčljivost srca (utripni volumen in minutni srčni iztis) in zasičenost hemoglobina s kisikom v mešani venski krvi (3) (Slika 1B).

3.1 Meritve tlakov med desnostransko srčno kateterizacijo

Pristop je skozi kožo preko ene naslednjih ven: interna jugularna vena, femoralna, brahialna vena, vena subklavija, vena bazilika. Nato s Seldingerjevo tehniko s pomočjo vodilne žice vstavimo v veno kateter. Preko vršička katetra s pomočjo senzorja merimo krvni tlak. Ob poznavanju krivulj krvnega tlaka na monitorju ugotavljamo pozicijo vršička katetra in sproti merimo prej omenjene parametre krvnega tlaka. V desnem preddvoru najprej izmerimo centralni venski tlak (CVP), nato srednji tlak v pljučni arteriji (*angl.* Mean pulmonary

arterial pressure, mPAP) in nazadnje zagozditveni tlak (*angl.* Pulmonary arterial wedge pressure, PAWP) (Slika 1B).

Ko je kateter vstavljen v desni preddvor, napihnemo balonček na vršičku katetra, da ga tok krvi odnese naprej, dokler se ne zagozdi v eni manjših pljučnih arterij, kjer merimo PAWP (Slika 1B). Pri tem uporaba diaskopije ni nujna, pogosto pa je vendarle potrebna ob zahtevnih kateterizacijah pri nameščanju katetra (3).

Meritev PAWP je zelo pomembna, saj loči pokapilarno od predkapilarne PH. PAWP med RHC izmerimo ob koncu diastole in na koncu normalnega izdiha. Ker sta ob odsotnosti bolezni mitralne zaklopke PAWP in končni diastolni tlak levega prekata enaka, je treba v primeru, ko PAWP ne uspemo zanesljivo izmeriti, izmeriti končni diastolni tlak levega prekata z levostransko srčno kateterizacijo (13,14).

3.2 Obremenitveno testiranje

Pri ločevanju prikritih pokapilarnih PH ob boleznih levega srca, predvsem diastolični disfunkciji LV z ohranjeno sistolično funkcijo (*angl.* Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), od predkapilarnih oblik PH si pomagamo z obremenitvenim testom z nožnim kolesom ali pogosteje s testom obremenitve s tekočino. Bolus 500 ml fiziološke raztopine namreč pri bolnikih s

prizadetostjo leve strani srca povzroči nenadno povišanje PAWP, ki je v začetnih oblikah bolezni oz. ob dobro vodeni podporni terapiji lahko v mirovanju še normalen. Pri predkapilarnih oblikah PH pa PAWP tudi med tem testom ne poraste pomembno (1,14).

3.3 Meritve minutnega srčnega iztisa

Minutni srčni iztis med RHC merimo z bolusno termodilucijsko metodo. Pri tej metodi vbrizgamo bolus hladne fiziološke raztopine v proksimalno svetlino katetra. Kri potuje distalno in se ogreje, površina pod krivuljo temperaturne spremembe pa je obratnosorazmerna s pretokom krvi in nam omogoča izračun minutnega srčnega iztisa (3,15).

3.4. Meritev zasičenosti mešane venske krvi s kisikom

Ob RHC odvezamo tudi vzorec krvi za plinsko analizo iz vršička katetra, ko le-ta leži v pljučni arteriji, za določanje zasičenosti mešane venske krvi s kisikom. Zasičenost mešane venske krvi dobro korelira z izidom in disfunkcijo desnega prekata, zato jo ob RHC merimo rutinsko (1).

3.5. Vazoreaktivno testiranje

Med RHC opravljamo pri bolnikih, pri katerih smo prepričani, da imajo PH iz razreda 1 (PAH), tudi vazoreaktivno testiranje, ki nas usmerja pri odločitvi o izbiri zdravil. Bolnik inhalira dušikov oksid (v nadaljevanju NO), redkeje uporabljamo intravenski vnos epoprostenola ali adenozina, nato pa ponovimo vse meritve. Ob tem testu pri bolnikih z vazoreaktivno PAH pride do pomembnega izboljšanja stanja s pomembnim znižanjem tlakov v pljučnem obtoku in ob tem celo do izboljšanja srčnega iztisa (1).

3.6. Izračun upornosti v pljučnih arterijah

Pljučno vaskularno rezistenco (v nadaljevanju PVR) izračunamo tako, da razliko med mPAP in PAWP delimo z minutnim volumnom srca. Vrednost, ki jo dobimo, je izražena v Woodovih enotah, za pretvorbo v dynes/cm² pa to vrednost pomnožimo še z 80. PVR igra pomembno vlogo pri postavitvi diagnoze PH in uvrstitvi v ustrezni podrazred (glej **Tabelo 1**). Poleg tega igra pomembno vlogo v patofiziologiji, je napovedni kazalec in vpliva tudi na odločitev o zdravljenju PH (16).

4 Merila za postavitve diagnoze, klasifikacijo in napoved izida pljučne hipertenzije – pomen meritev desnostranske srčne kateterizacije

Podatki, ki jih pridobimo z RHC, so ključni za pravilno postavitve diagnoze PH, razvrstitev PH v ustrezne razrede, napoved izida, odločanje o zdravljenju in izjemoma za pomoč pri podajanju ocene delazmožnosti v zahtevnih primerih, pri katerih je z neinvazivnimi metodami ne uspemo opredeliti.

4.1 Srednji pljučni arterijski tlak (mPAP) – merila za postavitve diagnoze pljučne hipertenzije (PH)

Pljučni krvni obtok je pri zdravih osebah nizkotlačni. Mejo za PH so že leta 1973 na prvem svetovnem simpoziju o PH opredelili z RHC, izmerjenim mPAP > 25 mmHg (1,17) (**Tabela 2**). Ta tlačna meja za PH je bila takrat postavljena arbitrarno in izbrana konzervativno, da bi preprečili prepogosto postavljanje diagnoze in pretirano uporabo specifičnih zdravil za PH. Znano je, da normalni tlak v mirovanju v pljučni arteriji ne preseže 15 mmHg, s starostjo se lahko nekoliko poveča, vendar nikoli ne preseže 20 mmHg (17-19). Še več! Novejše študije kažejo, da je 'mejno' povišan mPAP (20–25 mmHg) povezan z večjo obolevnostjo in umrljivostjo bolnikov, ne glede na diagnozo (18,20,21). Z zgodnjo uvedbo pravilno izbranih specifičnih zdravil že pri 'mejno' zvišanih tlakih v pljučnem obtoku lahko bistveno izboljšamo izid bolezni. Tako se je že pred nekaj leti pričel dialog med vodilnimi izvedenci na področju PH o novi definiciji PH, ki je bila sprejeta in leta 2019 tudi objavljena, a še ni del uradnih smernic (**Tabela 2**, s poševnimi števkami in črkami so označene vrednosti nove definicije). Poleg znižane meje za povišani mPAP na 20 mmHg nova definicija upošteva tudi upornost pljučnega žilja, ki mora biti nad 3 Woodove enote (22) (glej **Tabelo 2**).

4.2 Zagozditveni tlak (PAWP) – merila za klasifikacijo pokapilarne in predkapilarne PH

Nadalje z zagozditvenim tlakom (PAWP) ločimo pokapilarno od predkapilarne PH. Če je PAWP višji od 15 mm Hg, gre za pokapilarno PH, če je nižji, pa za predkapilarno PH (**Tabela 2**) (1). Diferenciacija PH na osnovi PAWP med RHC je ključnega pomena. Napačna meritev vodi do napačne razvrstitve PH v podrazrede, kar ima lahko za posledico napačen pristop k zdravljenju (14). Za zanesljivo diferenciacijo lahko opravimo tudi obremenitveno testiranje z bolusom fiziološke raztopine.

Tabela 2: Hemodinamske definicije pljučne hipertenzije. Povzeto po Galiè N et al., 2016 in Simonneau G et al., 2019 (1,22).

Definicija	Karakteristike	Podrazredi
PH	mPAP > 25 (20) mmHg	Vsi
Predkapilarna PH	mPAP > 25 (20) mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR ≥ 3 WU	1. PAH 3. PH zaradi bolezni pljuč 4. KTEPH 5. PH z nejasnimi ali multifaktorskimi mehanizmi
Pokapilarna PH	mPAP > 25 (20) mmHg PAWP > 15 mmHg	
Izolirana pokapilarna PH	in PVR < 3WU DPG < 7mmHg	2. PH zaradi bolezni levega srca 5. PH z nejasnimi ali multifaktorskimi mehanizmi
Kombinirana po- in predkapilarna PH	PVR ≥ 3 WU DPG ≥ 7mmHg	2. PH zaradi bolezni levega srca 5. PH z nejasnimi ali multifaktorskimi mehanizmi

Legenda: PH – pljučna hipertenzija; PAH – pljučna arterijska hipertenzija; KTEPH – kronična trombembolična PH; mPAP – srednji pljučni arterijski tlak (*angl.* mean pulmonary arterial pressure); PAWP – pljučni arterijski zagozditveni tlak (*angl.* pulmonary arterial wedge pressure); PVR – upor v pljučih arterijah (*angl.* pulmonary vascular resistance); WU – Woodove enote (*angl.* Wood units), DPG – diastolični tlačni gradient (*angl.* diastolic pressure gradient) (razlika med dPAP in mPAP).

Meritve takoj po obremenitvi olajšajo odločitev, ali gre za predkapilarno ali prikrito pokapilarno PH. Še posebej pomembno je od predkapilarne PH ločiti PH ob diastolični disfunkciji levega prekata in HFpEF, ki pa je pogosto prikrita (1,14). Pokapilarno PH je od predkapilarne treba ločiti, da ne uvedemo specifičnih zdravil bolnikom s prikrito pokapilarno PH, ker zanje niso učinkovita in včasih celo povečajo smrtnost (7,23-25). Za testiranje se tako navadno odločamo, če izmerimo nizek PAWP pri kliničnem sumu, da gre za pokapilarno PH v sklopu prizadetosti leve strani srca in pri mejno povišanih PAWP (13–15 mmHg). Test je pozitiven, če zagozditveni tlak po bolusu vbrizgane tekočine poraste nad 18–20 mmHg (14).

4.3 Vazoreaktivni test – merila za diagnozo vazoreaktivna PAH

Če z desnostransko srčno kateterizacijo z gotovostjo ugotovimo, da gre za predkapilarno PH pri bolnikih s kliničnim sumom za PAH (razred 1), še posebej idiopatsko, hereditarno ali z zdravili oz. toksini povzročeno PAH, med RHC vedno opravimo še vazoreaktivno testiranje. Pri nas ga opravimo z inhalacijami 20 ppb NO. Če mPAP pade za vsaj 10mmHg in hkrati dosežemo

absolutno vrednost mPAP pod 40 mmHg, ob čemer mora minutni srčni iztis ostati enak ali porasti, govorimo o vazoreaktivni PAH. Ta oblika PAH je etipatogenetsko drugačna. Ima jo le pri približno 10 % bolnikov s PAH razred 1 (idiopatsko PAH). Je pa njihova identifikacija nujna, saj imajo bistveno boljše napoved izida in večinoma odlično odgovorijo na zdravljenje z inhibitorji kalcijevih kanalčkov (1).

4.4 Merila za diagnozo kombinirana PH

Ob opravljenem RHC pri bolnikih s postkapilarno PH vedno na podlagi izračuna diastoličnega gradienta (DPG) in pljučne vaskularne rezistence (PVR) ocenimo, ali gre za izolirano pokapilarno ali kombinirano po- in predkapilarno PH (Tabela 2). Če gre za kombinirano PH, pred odločitvijo o zdravljenju raziščemo razloge za predkapilarno komponento (npr. kombinacija pokapilarne PH ob prizadetosti leve strani srca v kombinaciji s PH zaradi revmatološke bolezni ali kroničnih pljučnih embolizmov). Tudi če razloga ne najdemo, še posebej kadar gre za hudo kombinirano po- in predkapilarno PH, te bolnike v naši ambulanti redno spremljamo, saj bo v prihodnosti verjetno določena podskupina teh bolnikov upravičena do specifičnega zdravljenja, toda na

izsledke večjih randomiziranih študij še čakamo. Enako velja za bolnike s hudo predkapilarno PH iz razreda 3, kjer je stopnja PH pomembno večja, kot bi jo pričakovali ob znani pljučni bolezni. Kadar stopnjo PH lahko pojasnimo z obstoječo pljučno boleznijo oziroma boleznijo levega srca, se lahko bolniki mirno vodijo na sekundarni ravni pri pulmologu oz. kardiologu (1,26-28).

4.5 Minutni srčni iztis in zasičenost mešane venske krvi s kisikom – merila za napoved izida

Minutni srčni iztis oziroma srčni indeks in zasičenost mešane venske krvi s kisikom sta pomembno povezana z izidom. Srčni indeks pod 2,5 in zasičenost mešane venske krvi s kisikom pod 60 % močno povišata tveganje za zgodnjo smrt (nad 10 % v enem letu), zato bolnike z visokim tveganjem zdravimo najintenzivneje. Take bolnike zdravimo večtirno, poleg peroralne terapije vedno tudi s parenteralnimi analogi prostaciklina, ki so najučinkovitejša specifična zdravila za PAH. Odziv na potencirano terapijo preverimo s ponovno desnostransko kateterizacijo. Če ugodnega odziva in znižanja tveganja za zgodnjo smrt ne beležimo, presojamo tudi, ali je bolnik kandidat za presaditev pljuč (1,29).

5 Desnostranske srčne kateterizacije na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergije

Od septembra 2018 smo na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergije vzpostavili samostojni tim za RHC. Odtlej redno, vsak teden, izvajamo RHC z namenom diagnosticirati PH, spremljati uspešnosti zdravljenja redkih oblik PH in oceniti funkcijo srca za bolnike, ki jih pripravljamo na presaditev pljuč. Pred tem obdobjem smo RHC izvajali v sodelovanju s Kliničnim oddelkom za intenzivno interno medicino na njihovem oddelku. Pri tem je imela vodilno vlogo doc. dr. Vojka Gorjup, njena vloga pa je bila ključnega pomena tudi pri naši edukaciji za izvajanje RHC. Glede na zasedenost in nepredvidljivo fluktuacijo intenzivnih bolnikov je bila vzpostavitev samostojne ekipe na našem oddelku dobrodošla organizacijska izboljšava.

RHC posege opravljamo v prostorih, v katerih so zagotovljeni ustrezni aseptični pogoji, pogoji za ustrezen hemodinamski nadzor bolnika, ob zahtevnih vstavitvah katetra pa je na voljo tudi diaskopija. Za reševanje morebitnih zapletov posega je vedno dostopen multidisciplinarni tim (od anesteziologov in intenzivistov do radiologov in kirurgov), tako da nikoli ni potrebno

Tabela 3: Opis skupine bolnikov.

	RHC za postavitev diagnoze n=22	RHC »follow up« n=22
n (M/Ž)	7/15	10/12
Starost (povpr. leta, min; maks)	67 (51;83)	46 (28;80)
Pristop D jug/L jug/femoralno	21/1	20/1/1
Uporaba diaskopije n (%)	10/22 (45 %)	16/22 (73 %)
Čas diaskopije (povpr. min, min; maks)	4,9 (0,6; 15,3)	10,8 (2,2; 53)
Vazoreaktivni test n (%)	1/22 (5 %)	14 %
Test z bolusom tekočine n (%)	55 %	18%
Zapleti n (%)	0 (0 %)	2 (9 %)

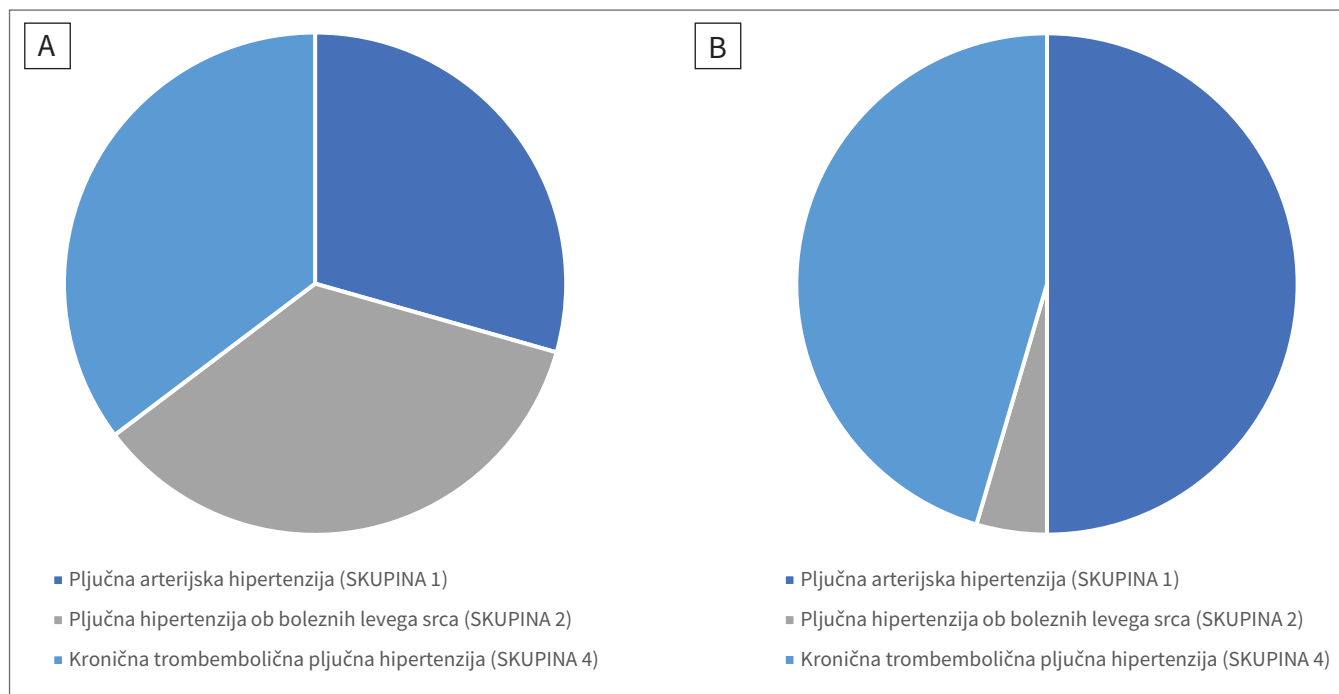
Legenda: RHC – desnostranska srčna kateterizacija (*angl.* right heart catheterisation); »follow up« – ponovitev preiskave za namen spremljanja učinkovitosti zdravljenja; n – število; M – moški; Ž – ženske; D – desno; L – levo (jugularno).

premeščanje v druge ustanove, če bi do zapleta prišlo, kar je gotovo najboljša možnost za ugoden razplet neželenega dogodka.

5.1 Analiza desnostranske srčne kateterizacije v obdobju prvega leta po vzpostavitvi tima za desnostransko srčno kateterizacijo

V enoletnem obdobju (september 2018 – september 2019) smo opravili skupaj 48 posegov. Pri dveh posegih kateterizacija ni bila uspešna; pri dializni bolnici zaradi zahtevnega pristopa (vse pristopne vene so bile trombozirane in zabrazgotinjene) in pri bolniku, pri katerem je bil uporabljen femoralni pristop, ki so ga vzpostavili interventni radiologi ob pljučni angiografiji, kateter pa je bil glede na konstitucijo prekratek za uspešno meritev tlakov.

RHC in meritve smo uspešno opravili 46-krat. Dve ma bolnikoma smo zaradi hipervolemije ponovili RHC v t.i. euvolemičnem stanju (v izogib neustreznim meritvam), saj klinična ocena volemije pred posegom ni bila ustrezna. V polovici primerov smo poseg opravili z namenom postaviti diagnozo, pri polovici pa ob spremljanju bolezni. Opis skupine bolnikov in tehnični podatki so prikazani v Tabeli 3. Pristop je bil v večini primerov



Slika 2: Delež bolnikov z opravljeno desnostransko srčno kateterizacijo glede na diagnozo.

A – Prvič opravljena RHC: večina bolnikov iz razreda 1(PAH) je pripadala podrazredu PH pri sistemskih boleznih veziva (drobni tisk).

B – Sledenje bolnikov z znano PH z RHC: večina bolnikov iz razreda 1(PAH) je pripadala podrazredu PH pri sistemskih boleznih veziva in idiopatski PAH (drobni tisk).

Legenda: PH – pljučna hipertenzija; RHC – desnostranska srčna kateterizacija (angl. right heart catheterisation); PAH – pljučna arterijska hipertenzija.

desno jugularno. Ob vstavljanju katetra smo zaradi spremenjene anatomije srca (močno povečan desni preddvor in prekat) in hude trikuspidalne insuficience pogosto morali uporabiti diaskopijo. Le v dveh primerih smo beležili manjši zaplet. V obeh primerih je šlo za vazovagalno presinkopo s padcem tlaka. Simptomi so po intravenskem dovajanju tekočine hitro izzveneli.

V skupini, pri kateri je bila z namenom postavitve diagnoze RHC narejena prvič, pri 4 (18 %) bolnikih PH v mirovanju nismo potrdili ($mPAP < 20$ mmHg). Pogostost diagnoz pri bolnikih s potrjeno PH pa je prikazana v tortnem diagramu na Sliki 1A. Več kot polovica bolnikov je imela predkapilarno PH iz razreda 1 (PAH) ali 4 (KTEPH), pri katerih smo se v večini primerov odločili za specifično zdravljenje PH. Ostali bolniki so pripadali razredu 2 (PH ob boleznih levega srca) (Slika 2A). Pri bolnikih iz razreda 1 (PAH) smo pri večini (80 %) uvedli specifična zdravila za PAH, samo enemu bolniku zaradi aktivnega alkoholizma in slabega sodelovanja terapije nismo uvedli. Pri bolnikih iz razreda 4 (KTEPH) pa smo bodisi opravili presojo za takojšnjo pljučno tromboendarterektomijo (50 %), bodisi uvedli specifično zdravljenje (33 %) in predvideli kasnejšo presojo za invazivne posege (PEA ali BPA). Enemu bolniku zaradi mejnih

vrednosti $mPAP$ (takrat še ni veljala nova definicija PH z mejo $mPAP$ 20mmHg) terapije nismo uvedli. Vsem bolnikom je bila kot terapija prve izbire uvedena peroralna specifična terapija za PH.

V skupini bolnikov, ki smo jim RHC opravljali z namenom spremljati učinkovitost zdravljenja ali pred uvrstitvijo na seznam za presaditev pljuč, je pogostost diagnoz prikazana v tortnem diagramu 1B. V tej skupini so bili vsi bolniki iz razreda 1 (PAH) ali 4 (KTEPH). Od tega smo pri 1 bolniku s KTEPH po PEA dokazali rezidualno PH na račun pojava HFpEF (Slika 2B). Pri večini bolnikov je imela opravljena RHC terapevtske posledice (81 %), pri ostalih (19 %) je šlo bodisi za stabilno stanje, bodisi za uvrstitev v podrazred, pri katerem specifična zdravila niso na mestu (venookluzivna PH in PH ob boleznih levega srca). V skupini s terapevtskimi posledicami ($n=18$) smo 2 bolnika uvrstili na seznam za presaditev pljuč (11 %), 2 bolnika (11 %) pa predstavili za PEA, pri vseh ostalih smo stopnjevali specifično terapijo (78 %). Od tega je slaba tretjina (4,29 %) potrebovala uvedbo parenteralnih prostaciklinov, pri enem bolniku pa smo povišali odmerek parenteralnega prostaciklina. Ostalim bolnikom (10,71 %) smo v terapijo dodali peroralno specifično zdravilo za PH.

Analizirani podatki kažejo na to, da so bile napotitve na RHC na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergije ustrezne. V enem letu smo RHC opravili največ bolnikom iz razreda s KTEPH in PAH, ki so kandidati za specifično zdravljenje PH in/ali presojo za operacijo, kar je naš primarni cilj. Visok delež bolnikov s PH iz razreda 2 kaže na to, kar je znano že iz literature, da pogosto z UZ in ostalimi neinvazivni preiskavami ne uspemo opredeliti, ali gre samo za bolezen levega srca ali za kombinirano pred- in pokapilarno oz. izolirano predkapilarno PH (14). Še posebej velik diagnostični izziv je ločiti med HFpEF in PAH iz razreda 1. V tem primeru je RHC temeljna preiskava, ki ustrezno opredeli razred PH za določenega bolnika, ob tem pa je zelo uporaben tudi preizkus z bolusom tekočine.

Visok odstotek uporabe fluoroskopije odseva dejstvo, da je imelo veliko bolnikov že napredovalo PH z visokimi tlaki in spremenjeno anatomijo srca.

Ne glede na zahtevnost posegov smo imeli zelo malo število zapletov, pa še ti so bili blagi in prehodni in brez trajnih posledic. To je primerljivo s podatki iz literature, ki jih podajajo izkušeni centri za vodenje bolnikov s PH in potrjujejo, da je poseg opravljen v centrih z izkušnjami, povezan z nizko stopnjo zapletov in izredno nizko smrtnostjo (30).

Tako je analiza podatkov iz prvega leta pokazala, da smo na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergije kljub številnim organizacijskim in drugim izzivom uspešno in varno uvedli RHC v redno klinično prakso in tako izboljšali obravnavo bolnikov s PH.

6 Zaključek

RHC je poleg uporabe v enotah intenzivne medicine ena od bistvenih preiskav pri potrjevanju diagnoze PH, pri napovedovanju njenega izida in pri spremljanju poteka bolezni med zdravljenjem. Zahteva ustrezno izobraženi kader in prostore ter terciarno zaledje, če pride do hujših zapletov (20). Na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergije smo veseli, da smo preiskavo ob pomoči sodelavcev iz Kliničnega oddelka za intenzivno interno medicino, na čelu z doc. dr. Vojko Gorjup, uspešno uvedli v redno klinično prakso na našem oddelku in s tem izboljšali obravnavo bolnikov, poslanih v našo ambulanto za pljučno hipertenzijo. Skrajšali smo čas do postavitve ustrezne diagnoze in do pričetka ustreznega zdravljenja redkih oblik PH. Analiza vpliva uvedbe specifičnega zdravljenja in stopnjevanje zdravljenja z

večtirno terapijo na izboljšanje telesne zmogljivost bolnikov, kakovost življenja, na število poslabšanj in preživetje še sledi. Naše klinične izkušnje pa že kažejo, da se vse to izboljša, kar je v skladu z raziskavami (1,31-33).

RHC je po predhodnem dogovoru dostopna tako bolnikom znotraj UKC Ljubljana kot tudi bolnikom, hospitaliziranim v drugih ustanovah (kontakt: 01522 3119/7175). S sodelovanjem bomo zanesljivo pomembno izboljšali diagnosticiranje in zdravljenje, s tem pa usodo bolnikov s to redko boleznijo. Morda se v prihodnosti povežemo tudi s specialisti medicine dela, saj bi bila RHC lahko izjemoma v pomoč tudi pri podajanju ocene delazmožnosti v zahtevnih primerih, pri katerih se huda pljučna hipertenzija pokaže predvsem ob naporu in je z neinvazivnimi metodami ne uspemo opredeliti.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Zahvala

Zahvala ključnim za vzpostavitev tima za RHC na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergije, Univerzitetni klinični center Ljubljana:

- doc. dr. Vojki Gorjup, dr. med., za vso podporo, nasvete in edukacijo mladih članov tima za RHC ter Goranki Beguš, dipl. m. s., za pomoč zagotavljanju potrebne opreme, obe iz Kliničnega oddelka za intenzivno interno medicino UKC Ljubljana;
- asist. dr. Janezu Toplišku, dr. med., iz Oddelka za neinvazivne preiskave srca, ki nam je z vrhunsko opravljenimi ultrazvočnimi preiskavami srca pomagal izbrati bolnike, ki utemeljeno potrebujejo invazivno diagnosticiranje;
- predstojniku KOPBA, doc. dr. Matevžu Harlanderju, dr. med., za podporo ob uvajanju desnostranskih kateeterizacij v redno klinično prakso na KOPBA;
- Mariji Špelič, dipl. m. s., za edukacijo in izbor diplomiranih medicinskih sester in podporo pri uvajanju novih diagnostičnih metod;
- Luki Petriču, dipl. zdr. teh., in Gordani Šmerc, dipl. m. s., za željo po novem znanju in izvedbi diagnosticiranja na visoki kakovostni ravni.
- Na koncu, a ne nazadnje, zahvala velja celotnemu »Pulmo timu«, tj. vsem našim diplomiranim in srednjim medicinskim sestram in zdravstvenim tehnikom ter prim. Matjažu Turelu, dr. med., kot vodji oddeka, ki odlično povezuje celoten tim in daje sodelujočim zagon za nove zmage.

Literatura

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. DOI: [10.1093/eurheartj/ehv317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317) PMID: 26320113
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351(14):1425-36. DOI: [10.1056/NEJMra040291](https://doi.org/10.1056/NEJMra040291) PMID: 15459304
- Reich HS. Pulmonary artery catheters. In: Rippes E, Lilly C, Mayo PH, Rippe JM, ed. *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine*. 8th ed. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; 2020.
- Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiery JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(12):942-54. DOI: [10.1093/eurheartj/ehv512](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv512) PMID: 26508169
- Naeije R, Chin K. Differentiating Precapillary From Postcapillary Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2019;140(9):712-4. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040295](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040295) PMID: 31449453
- Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801914. DOI: [10.1183/13993003.01914-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018) PMID: 30545980
- Vanderpool RR, Saul M, Nouraei M, Gladwin MT, Simon MA. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2018;3(4):298-306. DOI: [10.1001/jamacardio.2018.0128](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0128) PMID: 29541759
- Voelkel NF, Truder RM, Wier KE, Rubin L, Rich S, eds. Pathophysiology of primary pulmonary hypertension: from physiology to molecular mechanisms. *Prim Pulm Hypertens*; 1997. pp. 83-129.
- Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani HA, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160119. DOI: [10.1183/16000617.0119-2016](https://doi.org/10.1183/16000617.0119-2016) PMID: 28356406
- Mayer E. Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2010;19(115):64-7. DOI: [10.1183/09059180.00007409](https://doi.org/10.1183/09059180.00007409) PMID: 20956168
- Harlander M, Salobir B, Turel M, Devčič B, Terčelj M. Kronična tromboembolična pljučna hipertenzija – možnosti kirurškega zdravljenja in naše izkušnje. *Zdrav Vestn*. 2009;78:769,76.
- Chatterjee K. The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. A viewpoint. *Circulation*. 2009;119(1):147-52. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811141](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811141) PMID: 19124674
- Naeije R, Chin K. Differentiating Precapillary From Postcapillary Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2019;140(9):712-4. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040295](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040295) PMID: 31449453
- Vachiery JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Lausanne: European Respiratory Society; 2019. DOI: [10.1183/13993003.01897-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01897-2018)
- Slovensko združenje za intenzivno medicino; Medicinska fakulteta Šola intenzivne medicine. 1. letnik: učbenik. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino; 2013.
- Deng J. Clinical application of pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):311. DOI: [10.1186/s13019-021-01696-4](https://doi.org/10.1186/s13019-021-01696-4) PMID: 34670595
- Simonneau G, Hoeper MM. The revised definition of pulmonary hypertension: exploring the impact on patient management. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21:K4-8. DOI: [10.1093/eurheartj/suz211](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz211) PMID: 31857795
- Hoeper MM, Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur Respir J*. 2019;53(3):1900038. DOI: [10.1183/13993003.00038-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.00038-2019) PMID: 30923177
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888-94. DOI: [10.1183/09031936.00145608](https://doi.org/10.1183/09031936.00145608) PMID: 19324955
- Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):1074-84. DOI: [10.1002/art.37838](https://doi.org/10.1002/art.37838) PMID: 23280155
- Assad TR, Hemnes AR, Larkin EK, Glazer AM, Xu M, Wells QS, et al. Clinical and Biological Insights Into Combined Post- and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2525-36. DOI: [10.1016/j.jacc.2016.09.942](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.942) PMID: 27931609
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Lausanne: European Respiratory Society; 2019. DOI: [10.1183/13993003.01913-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018)
- Assad TR, Maron BA, Robbins IM, Xu M, Huang S, Harrell FE, et al. Prognostic effect and longitudinal hemodynamic assessment of borderline pulmonary hypertension. *JAMA Cardiol*. 2017;2(12):1361-8. DOI: [10.1001/jamacardio.2017.3882](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.3882) PMID: 29071338
- Hirashiki A, Kondo T, Adachi S, Nakano Y, Shimazu S, Shimizu S, et al. Prognostic value of pulmonary hypertension in ambulatory patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J*. 2014;78(5):1245-53. DOI: [10.1253/circj.CJ-13-1120](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-13-1120) PMID: 24621657
- Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, Kitchen JG, Dougherty MJ, Yih DF, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 1992;116(11):888-95. DOI: [10.7326/0003-4819-116-11-888](https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-11-888) PMID: 1580444
- Hsu S, Tedford RJ. Will we be singing a different tune on combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension? *Eur Respir J*. 2018;51(2):1702589. DOI: [10.1183/13993003.02589-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.02589-2017) PMID: 29437950
- Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*. 2011;124(2):164-74. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866) PMID: 21709061
- Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;116(14):1555-62. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716373](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716373) PMID: 17785618
- Khirfan G, Almoushref A, Naal T, Abuhalmeh B, Dweik RA, Heresi GA, et al. Mixed Venous Oxygen Saturation Is a Better Prognosticator Than Cardiac Index in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2020;158(6):2546-55. DOI: [10.1016/j.chest.2020.06.053](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.053) PMID: 32629034
- Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2546-52. DOI: [10.1016/j.jacc.2006.07.061](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.061) PMID: 17174196
- Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, 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) PMID: 30545971

32. Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016;32(12):1520-30. DOI: [10.1016/j.cjca.2016.03.004](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.03.004) PMID: 27378592
33. Hirashiki A, Adachi S, Okumura N, Nakano Y, Shimokata S, Shimizu A, et al. Medium-term health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension treated with goal-oriented sequential combination therapy based on exercise capacity. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):103. DOI: [10.1186/s12955-019-1178-x](https://doi.org/10.1186/s12955-019-1178-x) PMID: 31200710
34. Ragosta M. *Textbook of Clinical Hemodynamics*. Philadelphia: Saunders; 2008. pp. 17-36
35. EdwardsSwanGanz. Pulmonary artery catheters. Irvine: Edwards Lifesciences Corp; 2021 [cited 2020 Nov 15]. Available from: <https://www.edwards.com/devices/hemodynamic-monitoring/swan-ganz-catheters>.