

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2.1 Αρχές

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του European Society of Cardiology (ESC) και του European Respiratory Society (ERS) για την πνευμονική υπέρταση (ΠΥ) κατατάσσουν τις κατηγορίες συστάσεων και ταξινομούν το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων (level of evidence) και συστάσεων σε μείζονα διαγνωστικά και θεραπευτικά ζητήματα σύμφωνα με τις αρχές που περιγράφονται στον Πίνακα 1 και 2.

Πίνακας 1 Κατηγορία των συστάσεων		
Κατηγορία Σύστασης	Ορισμός	Προτεινόμενη διατύπωση χρήσης
Κατηγορία I	Αποδεικτικά στοιχεία και/ή γενική συμφωνία ότι μια συγκεκριμένη θεραπεία ή διαδικασία είναι ευεργετική, χρήσιμη, αποτελεσματική.	Συνιστάται / υποδεικνύεται
Κατηγορία II	Αντικρουόμενα στοιχεία και / ή διάσταση απόψεων σχετικά με τη χρησιμότητα / αποτελεσματικότητα της θεραπείας ή της διαδικασίας.	
Κατηγορία IIα	Το επίπεδο της απόδειξης / γνώμη είναι υπέρ της χρησιμότητας/ αποτελεσματικότητας.	Θα πρέπει να συσταθεί
Κατηγορία IIβ	Χρησιμότητα / αποτελεσματικότητα δεν είναι πλήρως εμπεριστατωμένη	Θα μπορούσε να συσταθεί
Κατηγορία III	Στοιχεία ή γενική συμφωνία ότι η συγκεκριμένη θεραπεία ή διαδικασία δεν είναι χρήσιμη / αποτελεσματική, και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι επιβλαβής.	Δεν συνιστάται

Πίνακας 2 Επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων	
Επίπεδο A	Δεδομένα που προέρχονται από πολλαπλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ή μεταanalύσεις
Επίπεδο B	Δεδομένα που προέρχονται από μία τυχαιοποιημένη μελέτη ή μεγάλες μη τυχαιοποιημένες μελέτες
Επίπεδο Γ	Συναίνεση γνώμης εμπειρογνομόνων και/ή μικρές μελέτες, αναδρομικές μελέτες, μητρώα

2.2 Νέες Πτυχές

Οι κύριες αλλαγές και προσαρμογές σε σύγκριση με την προηγούμενη έκδοση των οδηγιών ECS και ERS 2009 για την πνευμονική υπέρταση (ΠΥ) είναι οι εξής:

- Η δομή του πίνακα περιεχομένων έχει απλουστευθεί με τρία αρχικά γενικά κεφάλαια που περιλαμβάνουν ταξινομήσεις, βασικές πτυχές και διαφορική διάγνωση, δύο κεφάλαια για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) και ένα κεφάλαιο το καθένα για ΠΥ λόγω αριστερής καρδιακής νόσου (LHD), ΠΥ λόγω πνευμονικής νόσου και/ή υποξία, χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (ΧΘΠΥ) και ΠΥ λόγω ασαφών και / ή πολυπαραγοντικών μηχανισμών.
- Έχουν υιοθετηθεί νέες διατυπώσεις και παράμετροι για τον αιμοδυναμικό ορισμό των μετα-τριχοειδικών υποομάδων ΠΥ. Η πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) έχει συμπεριληφθεί στον αιμοδυναμικό ορισμό της ΠΑΥ.
- Έχει αναφερθεί μια ενημερωμένη κοινή κλινική ταξινόμηση για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.
- Αναφέρθηκαν νέες εξελίξεις στην παθολογία, παθοβιολογία, γενετική, επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου.
- Ένας ενημερωμένος διαγνωστικός αλγόριθμος έχει παρασχεθεί σε ένα ανεξάρτητο κεφάλαιο και νέες στρατηγικές προσυμπτωματικού ελέγχου προτείνονται στη διαδικτυακή προσθήκη.
- Η σπουδαιότητα των ειδικών κέντρων παραπομπής στη διαχείριση των ασθενών με ΠΥ έχει επισημανθεί στους διαγνωστικούς και θεραπευτικούς αλγορίθμους.
- Έχουν αναφερθεί νέες εξελίξεις σχετικά με την αξιολόγηση της σοβαρότητας της ΠΑΥ και τις θεραπείες και τους θεραπευτικούς στόχους, συμπεριλαμβανομένης της συνδυασμένης θεραπείας και δύο νέων εγκεκριμένων φαρμάκων. Ο θεραπευτικός αλγόριθμος έχει ενημερωθεί αναλόγως.
- Τα κεφάλαια σχετικά με ΠΥ που οφείλονται σε ασθένειες με LHD και πνευμονική νόσο έχουν ενημερωθεί. Ο όρος "υπερβολική ΠΥ" ("out of proportion PH") έχει εγκαταλειφθεί και στις δύο συνθήκες.
- Νέοι διαγνωστικοί και θεραπευτικοί αλγόριθμοι αναφέρονται στο κεφάλαιο ΧΘΠΥ, συμπεριλαμβανομένων των γενικών κριτηρίων για χειρουργείο και για πνευμονική αγγειοπλαστική με μπαλόνη (BPA) και για ένα πρόσφατα εγκεκριμένο φάρμακο.
- Έχει προστεθεί ένα σύντομο κεφάλαιο για το ΠΥ λόγω ασαφών και / ή πολυπαραγοντικών μηχανισμών.

3.2 Ταξινόμηση

Η κλινική ταξινόμηση της ΠΥ (Πίνακας 4) αποσκοπεί στην ταξινόμηση σε πέντε ομάδες πολλαπλές κλινικές καταστάσεις σύμφωνα με παρόμοια κλινική παρουσίαση, παθολογικά ευρήματα, αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά και στρατηγική θεραπείας.

Πίνακας 4. Περιεκτική κλινική ταξινόμηση της πνευμονικής υπέρτασης.
1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)
1.1. Ιδιοπαθής 1.2. Κληρονομική 1.2.1. οστικός μορφογενετικός πρωτεϊνικός υποδοχέας τύπου 2 1.2.2. άλλη μετάλλαξη 1.3. προκληθείσα από φάρμακα και τοξίνες 1.4. συσχετιζόμενη με: 1.4.1. νόσους του συνδετικού ιστού 1.4.2. HIV λοίμωξη 1.4.3. πυλαία υπέρταση 1.4.4. συγγενή καρδιακή νόσο (Πίνακας 5) 1.4.5. σχιστοσωμίαση
1' Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος και/ή πνευμονική τριχοειδική αιμαγγειώματωση
1'.1 Ιδιοπαθής 1'.2 Κληροδοτούμενη 1'.2.1. μετάλλαξη EIF2AK 1'.2.2. άλλη μετάλλαξη 1.3. προκληθείσα από φάρμακα, τοξίνες και ακτινοβολία 1.4. συσχετιζόμενη με: 1.4.1. νόσους του συνδετικού ιστού 1.4.2. HIV λοίμωξη
1'' Παραμένουσα πνευμονική υπέρταση των νεογνών
2. Πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε αριστερή καρδιακή νόσο
2.1. Αριστερή κοιλιακή συστολική δυσλειτουργία 2.2. Αριστερή κοιλιακή διαστολική δυσλειτουργία 2.3. Βαλβιδοπάθειες 2.4. Συγγενής/επίκτητη απόφραξη αριστερής καρδιάς στον χώρο εισόδου/εξόδου και συγγενείς μυοκαρδιοπάθειες 2.5 Συγγενής/επίκτητη στένωση πνευμονικής βαλβίδας
3. Πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε πνευμονικές νόσους και/ή υποξία
3.1. Χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος 3.2. Διάμεση πνευμονική νόσος 3.3. Άλλες πνευμονικοί νόσοι με μικτή περιοριστική και αποφρακτική μορφή 3.4. Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο 3.5. Διαταραχές κυψελιδικού υποαερισμού 3.6. Χρόνια έκθεση σε υψηλό υψόμετρο 3.7. Αναπτυξιακές ανωμαλίες πνευμόνων
4. Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση και άλλες αποφράξεις της πνευμονικών αρτηριών
4.1 Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση 4.2 Άλλες αιτίες απόφραξης πνευμονικών αρτηριών 4.2.1 Αγγειοσάρκωμα 4.2.2 Άλλοι ενδαγγειακοί όγκοι 4.2.3 Αρτηρίτιδα 4.2.4 Συγγενείς στενώσεις πν. Αρτηριών 4.2.5 Παράσιτα
5. Πνευμονική Υπέρταση οφειλόμενη σε πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς

- 5.1 Αιματολογικές διαταραχές: Χρόνια αιμολυτική αναιμία, μυελοπολλαπλασιαστικές διαταραχές, σπληνεκτομή.
- 5.2 Συστηματικές διαταραχές: σαρκοείδωση, πνευμονική ιστιοκυττώση, λεμφαγγειολειομυομάτωση, νευροϊνωμάτωση.
- 5.3 Μεταβολικές διαταραχές: νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου, νόσος Gaucher, διαταραχές θυροειδή
- 5.4 Άλλα: καρκινική απόφραξη, ινωτική μεσοθωρακίτιδα, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με/χωρίς αιμοκάθαρση, τμηματική πνευμονική υπέρταση

Συνίσταται έντονα η τακτική αξιολόγηση των ασθενών με ΠΑΥ σε εξειδικευμένα κέντρα ΠΥ. Απαιτείται συνολική εκτίμηση, καθώς δεν υπάρχει μια μεμονωμένη μεταβλητή που να παρέχει επαρκείς διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες. Τα σημαντικότερα ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν σε κάθε επίσκεψη είναι (i) υπάρχουν ενδείξεις κλινικής επιδείνωσης από την τελευταία αξιολόγηση; (ii) εάν ναι, η κλινική επιδείνωση έχει προκληθεί από την εξέλιξη της ΠΥ ή από ταυτόχρονη ασθένεια; (iii) είναι η λειτουργία της δεξιάς κοιλίας σταθερή και επαρκής; και (iv) είναι η τρέχουσα κατάσταση συμβατή με μια καλή μακροπρόθεσμη πρόγνωση, δηλαδή ο ασθενής πληροί τα κριτήρια χαμηλού κινδύνου (Πίνακας 13); Προκειμένου να δοθεί απάντηση σε αυτές τις ερωτήσεις, απαιτείται μια πολυδιάστατη προσέγγιση. Ο Πίνακας 13 απαριθμεί τις μεταβλητές που χρησιμοποιούνται συχνότερα στα κέντρα ΠΥ. Δεν είναι απαραίτητο να αξιολογούνται όλες σε κάθε επίσκεψη. Ωστόσο, το βασικό πρόγραμμα θα πρέπει να περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της λειτουργικής ταξινόμησης (WHO-functional class) και τουλάχιστον μία μέτρηση της ικανότητας άσκησης, π.χ. 6MWD ή Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία. Συνιστάται επίσης η απόκτηση κάποιων πληροφοριών σχετικά με τη λειτουργία δεξιάς κοιλίας, είτε με μέτρηση του BNP / NT-proBNP είτε με υπερηχοκαρδιογραφία.

Με βάση τη συνολική αξιολόγηση, ο ασθενής μπορεί να ταξινομηθεί ως 'χαμηλού κινδύνου', 'ενδιάμεσου κίνδυνος' ή 'υψηλού κινδύνου' για κλινική επιδείνωση ή θάνατο (Πίνακας 13). Φυσικά, υπάρχουν διάφοροι άλλοι παράγοντες που έχουν αντίκτυπο στην εκδήλωση της νόσου και στην πρόγνωση που δεν μπορούν να επηρεαστούν από τη θεραπεία της ΠΑΥ, συμπεριλαμβανομένου της ηλικίας, του φύλου, της υποκείμενης νόσου και των συννοσηρότητων.

Πίνακας 13 Εκτίμηση κινδύνου της ΠΑΥ			
Παράμετροι που καθορίζουν την πρόγνωση ^α (εκτιμώμενη θνησιμότητα ενός έτους)	Χαμηλού κινδύνου <5%	Ενδιάμεσου κινδύνου 5-10%	Υψηλού κινδύνου >10%
Κλινικά στοιχεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας	Όχι	Όχι	Ναι
Εξέλιξη των συμπτωμάτων	Όχι	Αργή	Γρήγορη
Συγκοπή	Όχι	Περιστασιακή συγκοπή ^β	Επαναλαμβανόμενες συγκοπές ^γ
ΠΟΥ-Λειτουργική ταξινόμηση	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165-440 m	<165 m
Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία	Μέγιστη VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% προβλεπόμενης τιμής) VE/VCO ₂ slope <36	Μέγιστη VO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65% προβλεπόμενης τιμής) VE/VCO ₂ slope 36-44.9	Μέγιστη VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% προβλεπόμενης τιμής) VE/VCO ₂ ≥45
Επίπεδα NT-proBNP στο πλάσμα	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/ml	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/ml
Απεικόνιση (ηχοκαρδιογραφία, απεικόνιση CMR)	RA περιοχή <18 cm ² Χωρίς περικαρδιακή συλλογή	RA περιοχή 18-26 cm ² Χωρίς ή ελάχιστη περικαρδιακή συλλογή	RA περιοχή >26 cm ² Περικαρδιακή συλλογή
Αιμοδυναμική	RAP <8 mmHg CI >2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8-14 mmHg CI 2.0-2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

BNP = Νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου (Brain Natriuretic Peptide); CI = καρδιακός δείκτης (cardiac index); CMR = μαγνητική τομογραφία καρδιάς (Cardiac Magnetic Resonance); SvO₂ = κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος (mixed venous oxygen saturation); NT-proBNP = N-terminal pro-BNP; RA = δεξιός κόλπος (right atrium); RAP = πίεση δεξιού κόλπου (right atrial pressure); VO₂ = κατανάλωση οξυγόνου (oxygen consumption); VE/VCO₂ = ventilator equivalents for carbon dioxide; ΠΟΥ = Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO, World Health Organization); 6MWD = απόσταση βάρδισης 6 λεπτών (6-minute walk distance)

^α Οι περισσότερες από τις προτεινόμενες μεταβλητές και οι τιμές αποκοπής βασίζονται σε γνώμη εμπειρογνομόνων (expert opinion). Μπορούν να παράσχουν προγνωστικές πληροφορίες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την καθοδήγηση θεραπευτικών αποφάσεων, αλλά η εφαρμογή σε μεμονωμένους ασθενείς πρέπει να γίνει προσεκτικά. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες από αυτές τις μεταβλητές έχουν επικυρωθεί ως επί το πλείστον στην Ιδιοπαθή ΠΑΥ και τα επίπεδα αποκοπής που χρησιμοποιήθηκαν παραπάνω δεν ισχύουν αναγκαστικά για άλλες μορφές ΠΑΥ. Επιπλέον, η χρήση εγκεκριμένων θεραπειών και η επίδρασή τους στις μεταβλητές πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση του κινδύνου.

^β Περιστασιακή συγκοπή κατά τη διάρκεια έντονης ή βαριάς άσκησης ή περιστασιακή ορθοστατική συγκοπή σε έναν κατά τα άλλα σταθερό ασθενή.

^γ Επαναλαμβανόμενα επεισόδια συγκοπής, ακόμη και με μικρή ή κανονική σωματική δραστηριότητα.

Πίνακας 18 Συστάσεις για την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με φάρμακα, για την ΠΑΥ (Ομάδα Ι) σύμφωνα με την Λειτουργική Ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Η σειρά είναι κατά φαρμακολογική ομάδα, κατά αξιολόγηση και κατά αλφαβητική σειρά.

		Κατηγορία ^α - Επίπεδο ^β						
		WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Αναστολείς Ασβεστίου		I	C ^γ	I	C ^γ	-	-	
Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθυλίνης (ERA)	Αμπρισεντάνη (Ambrisentan)	I	A	I	A	IIb	C	
	Βοσεντάνη (Bosentan)	I	A	I	A	IIb	C	
	Μακιτεντάνη (Macetentan) ^δ	I	B	I	B	IIb	C	
Αναστολείς φωσφωδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5)	Σιλδεναφίλη (Sildenafil)	I	A	I	A	IIb	C	
	Ταδαλαφίλη (Tadalafil)	I	B	I	B	IIb	C	
	Βερδεναφίλη (Verdenafil)*	IIb	B	IIb	B	IIb	C	
Διεγέρτης της γουανυλικής κυκλάσης	Ριοσιγουάτη (Riociguat)	I	B	I	B	IIb	C	
Προστανοειδή (Prostanoids)	Εποπροστενόλη (Epoprostenol)			I	A	I	A	
	Ιλοπρόστη (Iloprost)	Εισπνεόμενο	-	-	I	B	IIb	C
		Ενδοφλέβιο*	-	-	IIa	C	IIb	C
	Τρεπροστινίλη (Treprostinil)	Υποδόριο	-	-	I	B	IIb	C
		Εισπνεόμενο*	-	-	I	B	IIb	C
		Ενδοφλέβιο ^ε	-	-	IIa	C	IIb	C
		Δια στόματος*	-	-	IIb	B	-	-
Βεραπροστ (Beraprost)*	-	-	IIb	B	-	-		
Αγωνιστής υποδοχέων προστακυκλίνης	Σελεξιπάγκη (Selexipag (δια στόματος))*	I	B	I	B	-	-	

ΑΡΑΗ= δευτεροπαθής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση; EMA=European Medicines Agency; ΠΑΥ= πνευμονική αρτηριακή υπέρταση; RCT= τυχαίοποιημένες δοκιμές ελέγχου; WHO-FC= Λειτουργική Ταξινόμηση Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας

^αΚατηγορία σύστασης

^βΕπίπεδο απόδειξης

^γΜόνο σε ασθενείς με ανταπόκριση στην οξεία δοκιμασία αγγειοδιαστολής: Κατηγορία I για ιδιοπαθή ΠΑΥ, συγγενή ΠΑΥ και ΠΑΥ προκληθείσα από φάρμακα; Κατηγορία IIa για δευτεροπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΑΡΑΗ).

^δΧρόνος έως κλινική επιδείνωση ως πρωτεύον τελικό σημείο σε RCT ή φάρμακα με αποδεδειγμένη ελάττωση σε παντός-αιτίας θνησιμότητα.

^εΣε ασθενείς που δεν ανέχονται την υποδόρια μορφή.

*Αυτό το φάρμακο δεν είναι εγκεκριμένο από το EMA κατά την ώρα δημοσίευσης αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών.

Πίνακας 19 Συστάσεις για την αποτελεσματικότητα της **αρχικής συνδυαστικής φαρμακευτικής θεραπείας** για την ΠΑΥ (Ομάδα I) σύμφωνα με την **Λειτουργική Ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας**. Η σειρά είναι βάσει αξιολόγησης.

Μέτρο/Θεραπεία	Κατηγορία ^α - Επίπεδο ^β					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Αμπρισεντάνη (Ambrisentan) + Ταδαλαφίλη (Tadalafil)	I	B	I	B	IIb	C
Άλλοι ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Βοσεντάνη (Bosentan) + Σιλδεναφίλη (Sildenafil) + i.v. Εποπροστενόλη (Epoprostenol)	-	-	IIa	C	IIa	C
Βοσεντάνη (Bosentan) + i.v. Εποπροστενόλη (Epoprostenol)	-	-	IIa	C	IIa	C
Άλλοι ERA + PDE-5i + s.c. Τρεπροστινίλη (Treprostinil)	-	-	IIb	C	IIb	C
Άλλοι ERA + PDE-5i + άλλα i.v. ανάλογα προστακυκλίνης (prostacyclin analogues)	-	-	IIb	C	IIb	C

ERA= Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθυλίνης; i.v.= ενδοφλέβια; s.c.= υποδόριο; PDE-5i= Αναστολέας φωσφοδιεστεράσης τύπου 5; RCT= τυχαίοποιημένες δοκιμές ελέγχου; WHO-FC= Λειτουργική Ταξινόμηση Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας

^αΚατηγορία σύστασης

^βΕπίπεδο απόδειξης

^γ Χρόνος έως κλινική επιδείνωση ως πρωτεύον τελικό σημείο σε RCT ή φάρμακα με αποδεδειγμένη ελάττωση σε παντός-αιτίας θνησιμότητα (προσπτικά οριζόμενο)

Πίνακας 20 Συστάσεις για την αποτελεσματικότητα της **διαδοχικής συνδυαστικής φαρμακευτικής θεραπείας** για την ΠΑΥ (Ομάδα I) σύμφωνα με την **Λειτουργική Ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας**. Η σειρά είναι βάσει αξιολόγησης και κατά αλφαβητική σειρά.

Μέτρο/Θεραπεία	Κατηγορία ^α - Επίπεδο ^β					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Μακιτεντάνη (Macetentan) προσθήκη σε Σιλδεναφίλη (Sildenafil) ^γ	I	B	I	B	IIa	C
Ριοσιγουάτη (Riociguat) προσθήκη σε Βοσεντάνη (Bosentan)	I	B	I	B	IIa	C
Σελεξιπάγκη (Selexipag) ^δ προσθήκη σε ERA και/ή PDE-5i ^γ	I	B	I	B	IIa	C
Σιλδεναφίλη (Sildenafil) προσθήκη σε Εποπροστενόλη (Epoprostenol)	-	-	I	B	IIa	B
Τρεπροστινίλη (Treprostinil) προσθήκη σε Σιλδεναφίλη (Sildenafil) ή Βοσεντάνη (Bosentan)	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Ιλοπρόστη (Iloprost) προσθήκη σε Βοσεντάνη (Bosentan)	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Ταδαλαφίλη (Tadalafil) προσθήκη σε Βοσεντάνη (Bosentan)	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Αμπρισεντάνη (Ambrisentan) προσθήκη σε Σιλδεναφίλη (Sildenafil)	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Βοσεντάνη (Bosentan) προσθήκη σε Εποπροστενόλη (Epoprostenol)	-	-	IIb	C	IIb	C
Βοσεντάνη (Bosentan) προσθήκη σε Σιλδεναφίλη (Sildenafil)	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Σιλδεναφίλη (Sildenafil) προσθήκη σε Βοσεντάνη (Bosentan)	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Άλλοι διπλοί συνδυασμοί	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Άλλοι τριπλοί συνδυασμοί	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Ριοσιγουάτη (Riociguat) προσθήκη σε Σιλδεναφίλη (Sildenafil) ή άλλο PDE-5i	III	B	III	B	III	B

ERA= Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθυλίνης; PDE-5i= Αναστολέας φωσφοδιεστεράσης τύπου 5; RCT= τυχαίοποιημένες δοκιμές ελέγχου; WHO-FC= Λειτουργική Ταξινόμηση Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας

^αΚατηγορία σύστασης

^βΕπίπεδο απόδειξης

^γ Χρόνος έως κλινική επιδείνωση ως πρωτεύον τελικό σημείο σε RCT ή φάρμακα με αποδεδειγμένη ελάττωση σε παντός-αιτίας θνησιμότητα (προσπτικά οριζόμενο)

*Αυτό το φάρμακο δεν είναι εγκεκριμένο από το EMA κατά την ώρα δημοσίευσης αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών.

Πίνακας 20 Συστάσεις για την αποτελεσματικότητα της διαχείρισης στην μονάδα εντατικής θεραπείας, κοιλιακής διαφραγματοστομίας με μπαλονάκι (balloon atrial septostomy) και μεταμόσχευσης πνευμόνων για ΠΑΥ (Ομάδα Ι) σύμφωνα με την Λειτουργική Ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Μέτρο/Θεραπεία	Κατηγορία ^α - Επίπεδο ^β					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας συστήνεται σε ασθενείς με ΠΟΥ με υψηλή καρδιακή συχνότητα (>110 b/min), χαμηλή αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg), χαμηλή παραγωγή ούρων και αυξανόμενα επίπεδα γαλακτικού με ή χωρίς συννοσηρότητες	-	-	-	-	I	C
Ινóτροπη υποστήριξη συστήνεται σε υποτασικούς ασθενείς	-	-	I	C	I	C
Μεταμόσχευση πνευμόνων συστήνεται σύντομα έπειτα από ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη μέγιστη φαρμακευτική θεραπεία	-	-	I	C	I	C
Κοιλιακής διαφραγματοστομία με μπαλονάκι (balloon atrial septostomy) μπορεί να εξετασθεί όπου είναι διαθέσιμη εφόσον υπάρχει ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη μέγιστη φαρμακευτική θεραπεία	-	-	IIb	C	Ib	C

ΠΑΥ= πνευμονική αρτηριακή υπέρταση; WHO-FC= Λειτουργική Ταξινόμηση Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας;

^αΚατηγορία σύστασης – ^βΕπίπεδο απόδειξης