



Pulmonary arterial hypertension: treatment progress and challenges in modern practice

Dovydas Stankevičius¹, Kasparas Ašoklis²

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

²*The Republican Vilnius Psychiatric Hospital, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Introduction. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare, progressive, and potentially fatal disease characterized by increased pulmonary vascular resistance and right ventricular failure. Despite advances in therapy, the disease remains associated with significant mortality. In recent years, the focus has been on early diagnosis, risk stratification, and individualized treatment.

Aim. To evaluate the importance of PAH diagnosis, risk stratification, and contemporary as well as emerging treatment strategies for clinical outcomes.

Methods. A systematic literature review was performed using the PubMed and Scopus databases. Randomized controlled trials, meta-analyses, and guidelines published between 2015 and 2025 were included.

Results. PAH diagnosis is based on invasive hemodynamic criteria; however, treatment strategy depends on multidimensional risk stratification. Early combination therapy reduces the risk of clinical worsening by up to ~50%. Prostacyclin pathway agents have the greatest impact on survival, particularly in high-risk patients. Soluble guanylate cyclase stimulators represent an effective alternative in cases of inadequate response. Novel therapies, especially sotatercept, significantly reduce the risk of clinical worsening (up to 84%) and may modify disease progression. Prognosis depends on dynamic treatment response, right ventricular function, and individual patient factors.

Conclusions. PAH management is shifting toward an individualized model based on risk assessment and combination therapy. Emerging therapies may significantly improve long-term outcomes; however, further studies are required.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, risk stratification, combination therapy, prostacyclins, sotatercept.

Plaučių arterinė hipertenzija: gydymo pažanga ir iššūkiai šiuolaikinėje praktikoje

Dovydas Stankevičius¹, Kasparas Ašoklis²

¹Vilniaus universitetas, medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Plaučių arterinė hipertenzija (PAH) yra reta, progresuojanti ir potencialiai mirtina liga, kuriai būdingas padidėjęs plaučių kraujagyslių pasipriešinimas ir dešiniojo skilvelio nepakankamumas. Nepaisant gydymo pažangos, liga išlieka susijusi su reikšmingu mirtingumu. Pastaraisiais metais didžiausias dėmesys skiriamas ankstyvai diagnostikai, rizikos stratifikacijai ir individualizuotam gydymui.

Tyrimo tikslas. Įvertinti PAH diagnostikos, rizikos stratifikacijos ir šiuolaikinių bei naujų gydymo strategijų reikšmę klinikinėms baigtims.

Metodai. Atlikta literatūros apžvalga naudojant „PubMed“ ir „Scopus“ duomenų bazes. Įtraukti atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, meta-analizės ir gairės, publikuotos 2015–2025 m.

Rezultatai. PAH diagnostika grindžiama invaziniais hemodinaminiais kriterijais, tačiau gydymo taktika priklauso nuo daugiamatės rizikos stratifikacijos. Ankstyva kombinuota terapija sumažina klinikinio pablogėjimo riziką iki ~50 %. Prostaciklino kelio vaistai pasižymi didžiausiu poveikiu išgyvenamumui, ypač didelės rizikos pacientams. Tirpios guanilato ciklazės stimulatoriai yra efektyvi alternatyva nepakankamo gydymo atsako atvejais. Naujos terapijos, ypač sotaterceptas, reikšmingai sumažina klinikinio pablogėjimo riziką (iki 84 %) ir gali veikti ligos eigą. Prognozė priklauso nuo dinaminio atsako į gydymą, dešiniojo skilvelio funkcijos ir individualių veiksnių.

Išvados. PAH gydymas pereina prie individualizuoto modelio, pagrįsto rizikos vertinimu ir kombinuota terapija. Naujos terapijos gali reikšmingai pagerinti ilgalaikes baigtis, tačiau reikalingi tolimesni tyrimai.

Raktažodžiai: plaučių arterinė hipertenzija, rizikos stratifikacija, kombinuota terapija, prostaciklinai, sotaterceptas.

1. Įvadas

Plaučių arterinė hipertenzija yra progresuojanti ir potencialiai mirtina liga, kuriai būdingas padidėjęs plaučių kraujagyslių pasipriešinimas bei progresuojantis dešiniojo skilvelio nepakankamumas. Pagal naujausias *European Society of Cardiology* ir *European Respiratory Society* 2022 m. gaires, PAH apibrėžiama kaip vidutinis plaučių arterijos spaudimas (mPAP) >20 mmHg, plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PVR) ≥ 2 Wood vienetai ir plaučių arterijos pleištinis spaudimas (PAWP) ≤ 15 mmHg [1]. Šių kriterijų pakeitimas (anksčiau mPAP ≥ 25 mmHg) leidžia identifikuoti ligą ankstyvesnėse stadijose ir pradėti gydymą anksčiau [2].

PAH išlieka reta liga, tačiau jos klinikinė reikšmė yra disproporciškai didelė. Epidemiologiniai registrai rodo, kad paplitimas svyruoja nuo 15 iki 50 atvejų milijonui gyventojų, o metinis sergamumas apie 5-10 atvejų milijonui [3,4]. Europos registrų duomenimis, dažniausiai diagnozės nustatymo metu pacientai jau būna pažengusios ligos stadijos - apie 60-70 % pacientų priskiriami III–IV funkcinėms klasėms pagal WHO (angl. *World Health Organization*) [3].

Nepaisant terapijos pažangos, PAH išlieka liga, susijusi su reikšmingu mirtingumu. Istoriniai duomenys (iki tikslinės terapijos eros) rodė, kad vidutinis išgyvenamumas siekė tik 2,8 metų. Šiuolaikinės terapijos eroje situacija pagerėjo: registrų analizės duomenimis, vienerių metų išgyvenamumas siekia apie 85-90 %, trejų metų – apie 65-70 %, o penkerių metų - apie 60 %. Tačiau aukštos rizikos pacientų grupėje penkerių metų išgyvenamumas vis dar gali būti <50 % [5].

Per pastaruosius du dešimtmečius PAH gydymas iš esmės transformavosi – nuo simptominio prie patofiziologiškai nukreipto gydymo. Šiuo metu naudojamos kelios pagrindinės farmakologinės klasės:

endotelino receptorių antagonistai, fosfodiesterazės-5 inhibitoriai, tirpios guanilato ciklazės stimulatoriai bei prostaciklino analogai ir IP receptorių agonistai. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad šios terapijos reikšmingai pagerina funkcinį pajėgumą (6 minučių ėjimo testas dažnai padidėja 30-50 metrų), sumažina NT-proBNP koncentraciją ir mažina klinikinių įvykių riziką [6].

2. Metodika

Atlikta literatūros apžvalga, naudojant „PubMed“ ir „Scopus“ duomenų bazes. Įtraukti daugiausia 2015–2025 m. publikuoti atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, meta-analizės ir gairės. Papildomai įtraukti ankstesni fundamentiniai tyrimai, turintys esminę reikšmę PAH diagnostikai ir gydymui. Analizuoti tyrimai, vertinantys suaugusiųjų PAH gydymo efektyvumą, įskaitant mirtingumą, klinikinį pablogėjimą, fizinį pajėgumą ir hemodinaminis rodiklius. Neįtraukti atvejų aprašymai, ne anglų kalba publikuoti darbai ir tyrimai su nepakankamais duomenimis.

3. Rezultatai

3.1 Apibrėžimas ir vertinimas

Plaučių arterinės hipertenzijos diagnostika ir sisteminga rizikos stratifikacija yra pagrindiniai veiksniai, lemiantys gydymo strategiją ir ligos prognozę. Klinikinėje praktikoje pacientų vertinimas grindžiamas ne tik hemodinaminiais duomenimis, bet ir integruotu klinikinių, funkcinų, biocheminių bei vaizdinių rodiklių įvertinimu.

PAH diagnozė patvirtinama atliekant dešiniojo širdies kateterizaciją, kuri išlieka diagnostikos aukso standartu ir leidžia objektyviai įvertinti hemodinaminę ligos sunkumą [1]. Tačiau vien hemodinaminiai rodikliai nėra pakankami individualizuotam gydymui

parinkti, todėl šiuolaikinėje praktikoje taikoma daugiamačė rizikos stratifikacija.

Jos tikslas – suskirstyti pacientus į mažos, vidutinės ir didelės rizikos grupes pagal prognozuojamą vienerių metų mirtingumą: atitinkamai <5 %, 5–20 % ir >20 % [7].

Vienas svarbiausių prognostinių rodiklių yra funkcinė būklė, vertinama pagal Pasaulio sveikatos organizacijos funkcinę klasifikaciją. Nustatyta, kad III–IV funkcinė klasė yra reikšmingai susijusi su didesne mirtingumo rizika, palyginti su I–II klase (HR, *hazard ratio* ~2,5–3,0) [8]. Funkcinio pajėgumo vertinimui taip pat plačiai naudojamas 6 minučių ėjimo testas (6MWD, *6-minute walk distance*), kuris koreliuoja su prognoze: >440 m siejamas su palankesne baigtimi, o <165 m – su reikšmingai padidėjusia mirtingumo rizika [9].

Biocheminiai žymenys, ypač N-terminalinis pro-B tipo natriurezinis peptidas (NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide), yra svarbūs dešiniojo skilvelio funkcijos ir hemodinaminio krūvio indikatoriai. NT-proBNP koncentracija <300 ng/L laikoma mažos rizikos požymiu, o >1400 ng/L – didelės rizikos rodikliu [1]. Meta-analizių duomenimis, padidėjusi NT-proBNP koncentracija yra nepriklausomas mirtingumo prediktorius (HR, *hazard ratio* ~1,7–2,0) [10].

Vaizdiniai tyrimai taip pat turi reikšmingą prognostinę vertę. Echokardiografijoje vertinami dešiniojo skilvelio dydis ir funkcija, triburio vožtuvo regurgitacijos greitis bei dešiniojo prieširdžio plotas. Nustatyta, kad dešiniojo prieširdžio plotas >18 cm² ir sumažėjusi dešiniojo skilvelio funkcija yra susiję su blogesne prognoze [1]. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) leidžia tiksliau įvertinti dešiniojo skilvelio funkciją, o sumažėjusi išstūmio frakcija

(<35 %) laikoma stipriu nepalankios baigties prediktoriumi [11].

Rizikos stratifikacija tiesiogiai lemia gydymo taktiką. Remiantis naujausiomis gairėmis, mažos ir vidutinės rizikos pacientams rekomenduojama pradėti gydymą dviejų vaistų deriniu, dažniausiai apimančiu endotelino receptorių antagonistą ir fosfodiesterazės-5 inhibitorių. Didelės rizikos pacientams taikoma agresyvesnė strategija, įskaitant ankstyvą prostaciklino analogų, ypač intraveninių formų, skyrimą [1].

Svarbu pabrėžti, kad rizikos vertinimas nėra vienkartinis procesas ir turi būti reguliariai kartojamas gydymo metu. Nustatyta, kad pacientai, pasiekę ar išlaikę mažos rizikos statusą, pasižymi reikšmingai geresniu išgyvenamumu. Boucly ir kt. analizėje parodyta, kad pacientų, atitinkančių ≥3 mažos rizikos kriterijus, penkerių metų išgyvenamumas siekė apie 80 %, palyginti su <40 % pacientų, neatitinkančių šių kriterijų [12].

3.2. Pagrindinės vazodilatatorių klasės: klinikiniai tyrimai ir tarpusavio palyginimai

Šiuolaikinis plaučių arterinės hipertenzijos gydymas grindžiamas trimis pagrindiniais patofiziologiniais keliais: endotelino, azoto oksido (nitric oxide, NO–cGMP, cyclic guanosine monophosphate) ir prostaciklino signalinėmis sistemomis. Kiekvienas iš šių kelių yra specifinių vazodilatatorių klasių terapinis taikiny, kurių efektyvumas ir saugumas buvo plačiai įvertinti atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose (RCT, randomized controlled trials) bei meta-analizėse, publikuotose po 2018 metų [1].

3.3 Endotelino receptorių antagonistai (ERA)

Endotelino receptorių antagonistai (ERA, endothelin receptor antagonists) slopina endotelino-1 poveikį

blokuodami ET-A ir/ar ET-B receptorių, taip mažindami vazokonstrikciją ir kraujagyslių remodeliaciją. Klinikinėje praktikoje dažniausiai vartojami bosentanas, ambrisentanas ir macitentanas. Vienas reikšmingiausių šios klasės tyrimų – SERAPHIN, kuriame vertintas macitentano poveikis. Tyrimo rezultatai parodė, kad macitentanas sumažino sudėtinės baigties (mirtis arba klinikinis pablogėjimas) riziką 45 % [13]. AMBITION tyrime nustatyta, kad pradinis gydymas ambrisentano ir tadalafilio deriniu reikšmingai sumažino klinikinio pablogėjimo riziką, palyginti su monoterapija (HR 0,50; 95 % PI 0,35–0,72; $p<0,001$) [3]. Šie duomenys tapo pagrindu rekomenduoti ankstyvą kombinuotą terapiją PAH gydyme. Meta-analizių duomenimis, ERA klasės vaistai pagerina fizinį pajėgumą, vertinamą 6 minučių ėjimo testu, vidutiniškai ~30–40 metrų, taip pat sumažina hospitalizacijų riziką apie 30 % [15]. Tarp skirtingų ERA preparatų macitentanas pasižymi geresniu toleravimo profiliu, ypač mažesne hepatotoksiškumo rizika, palyginti su bosentanu [15]. Tinklinės meta-analizės rodo, kad macitentanas gali turėti didesnę poveikį su sergamumu ir mirtingumu susijusioms baigtims (OR, odds ratio ~0,63), palyginti su kitais ERA klasės vaistais (OR ~0,68–0,72) [27]. Be to, realios klinikinės praktikos registrų duomenys rodo, kad ankstyvas ERA skyrimas yra susijęs su maždaug 20–30 % mažesne mirtingumo rizika [16].

3.4 Fosfodiesterazės-5 inhibitoriai (PDE5i)

Fosfodiesterazės-5 inhibitoriai didina ciklinio guanozino monofosfato koncentraciją, taip skatindami vazodilataciją ir gerindami plaučių kraujagyslių hemodinamiką. Klinikinėje praktikoje dažniausiai vartojami sildenafilis ir tadalafilis. SUPER tyrime nustatyta, kad sildenafilis reikšmingai pagerino fizinį pajėgumą, vertinamą 6 minučių ėjimo testu,

padidindamas atstumą vidutiniškai 45 m ($p<0,001$), taip pat sumažino vidutinį plaučių arterijos spaudimą ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimą [5]. PHIRST tyrimas parodė, kad tadalafilis reikšmingai sumažina klinikinio pablogėjimo riziką (~32 % sumažėjimas; $p=0,041$) [16]. Naujesnės (>2018 m.) meta-analizės patvirtina, kad PDE5 inhibitoriai sumažina mirtingumo riziką apie 20–25 % ir pagerina funkcinę būklę [18]. Vis dėlto jų efektyvumas yra mažesnis pažengusiose ligos stadijose, ypač taikant monoterapiją. Nors ši vaistų klasė veiksmingai gerina simptomus ir fizinį pajėgumą, naujausi duomenys rodo, kad jų poveikis ilgalaikiai prognozei yra mažesnis, palyginti su prostaciklino kelio terapija (santykinės rizikos sumažėjimas ~0,75, palyginti su ~0,60), ypač pažengusios PAH atvejais [18].

3.5. Tirpios guanilato ciklazės stimulatoriai

Tirpios guanilato ciklazės stimulatorius riociguatas veikia nepriklausomai nuo endogeninio azoto oksido, tiesiogiai aktyvindamas guanilato ciklazę ir didindamas ciklinio guanozino monofosfato koncentraciją. PATENT-1 tyrime riociguatas reikšmingai pagerino fizinį pajėgumą, vertinamą 6 minučių ėjimo testu, padidindamas atstumą vidutiniškai 36 m, ir sumažino plaučių kraujagyslių pasipriešinimą apie 30 % [19]. Ilgalaiškės analizės (PATENT-2) duomenimis, dvejų metų išgyvenamumas siekė 93 %, o klinikinio pablogėjimo dažnis išliko mažas [20]. Lyginant su fosfodiesterazės-5 inhibitoriais, riociguatas gali būti efektyvesnis pacientams, kuriems nepasiekiamas adekvatus atsakas į PDE5i terapiją. RESPITE ir REPLACE tyrimai parodė, kad perėjimas nuo PDE5i prie riociguato pagerina klininius rodiklius ir sumažina ligos progresavimo riziką; REPLACE tyrime klinikinio pagerėjimo tikimybė buvo reikšmingai didesnė (54 %

vs 28 %; $p=0,006$) [21]. Šie duomenys pagrindžia riociguato vaidmenį kaip aktyvios gydymo eskalacijos strategijos komponento.

3.6 Prostaciklino analogai ir IP receptorių agonistai

Prostaciklino kelio terapija pasižymi ryškiu vazodilaciniu ir antiproliferaciniu poveikiu. Klinikinėje praktikoje taikomi epoprostenolis, treprostinilis, iloprostas ir seleksipagas. Post-hoc analizės rodo, kad seleksipago poveikis išlieka reikšmingas nepriklausomai nuo prieš tai taikytos terapijos, įskaitant trigubos terapijos režimus [16]. Parenterinės prostaciklino formos pasižymi stipresniu hemodinaminiu poveikiu, ypač mažinant PVR (apie 25–35 %), palyginti su peroralinėmis formomis [17]. Intraveninis epoprostenolis yra vienintelis vaistas, ankstyvuose tyrimuose parodęs tiesioginį mirtingumo sumažėjimą (~70 % per 3 mėn.; $p<0,01$) [22], todėl išlieka aukso standartu didelės rizikos pacientams. GRIPHON tyrime seleksipagas sumažino sudėtinės baigties (mirtis arba ligos progresavimas) riziką 40 % (HR, hazard ratio 0,60; 99 % PI, confidence interval 0,46–0,78; $p<0,001$), nepriklausomai nuo foninės terapijos [23]. Treprostinilio tyrimai, ypač vertinant peroralines formas, parodė vidutinį 6MWD padidėjimą (~20–30 m), tačiau poveikis buvo mažesnis nei intraveninių prostaciklinų [24].

3.7 Tarpklasiniai palyginimai

Tiesioginių „head-to-head“ atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų (RCT, randomized controlled trials) tarp skirtingų vazodilatorių klasių nėra, tačiau netiesioginės tinklinės meta-analizės leidžia įvertinti jų santykinį efektyvumą. Duomenys rodo, kad šios klasės nėra lygiavertės pagal poveikį prognozei: prostaciklino kelio vaistai pasižymi didžiausiu poveikiu išgyvenamumui (RR, relative risk ~0,60),

endotelino receptorių antagonistai (ERA, endothelin receptor antagonists) reikšmingai mažina su sergamumu ir mirtingumu susijusias baigtis (RR ~0,65–0,70), o PDE5 inhibitoriai labiau veikia simptomus nei ilgalaikę prognozę [18].

Prostaciklino analogai yra efektyviausi mažinant mirtingumą ir ligos progresavimą, ypač didelės rizikos pacientams (rizikos sumažėjimas iki 50–70 %) [25]. ERA ir PDE5 inhibitoriai pasižymi panašiu poveikiu simptomų gerinimui, tačiau ERA gali turėti stipresnį poveikį ligos progresavimo mažinimui [26]. Riociguatas išlieka svarbi alternatyva pacientams, kuriems nepakanka atsako į PDE5 inhibitorius [26].

Kombinuota terapija, ypač ERA ir PDE5i derinys, yra pranašesnė už monoterapiją pagal pagrindinius klinikinius rodiklius [26]. Naujausios tinklinės meta-analizės rodo, kad triguba terapija gali sumažinti klinikinio pablogėjimo riziką apie 65 %, palyginti su monoterapija, tačiau yra susijusi su didesniu nepageidaujamų reiškinių dažniu [25].

3.8 Naujos gydymo kryptys ir jų integracija į klinikinę praktiką

Pastaraisiais metais plaučių arterinės hipertenzijos gydymas iš esmės transformuojasi – nuo izoliuoto vazodilacinio poveikio pereinama prie terapijų, nukreiptų į kraujagyslių remodeliaciją, ląstelių proliferaciją ir molekulinis ligos mechanizmus. Šios strategijos dažniausiai taikomos kaip papildoma terapija prie jau skiriamo standartinio gydymo. Vienas svarbiausių naujos kartos vaistų yra sotaterceptas, veikiantis transformuojančio augimo faktoriaus beta (TGF- β , transforming growth factor beta) signalinius kelius. III fazės STELLAR tyrime nustatyta, kad sotaterceptas reikšmingai pagerino fizinį pajėgumą, vertinamą 6 minučių ėjimo testu, padidindamas atstumą 34,4 m, ir sumažino klinikinio pablogėjimo

riziką 84 % (HR, hazard ratio 0,16; $p < 0,001$) [27]. Panašūs rezultatai gauti II fazės PULSAR tyrime, kuriame stebėtas reikšmingas plaučių kraujagyslių pasipriešinimo sumažėjimas (iki ~34 %) [28]. Šie duomenys rodo galimą ligą modifikuojantį šios terapijos poveikį. Prostaciklino kelio terapija taip pat tobulėja. INCREASE tyrime inhaliacinis treprostinilis reikšmingai pagerino 6MWD (+31 m; $p < 0,001$) ir sumažino klinikinių įvykių riziką apie 39 % [29]. Tuo tarpu peroralinės formos pasižymi mažesniu efektyvumu (6MWD padidėjimas ~20–30 m), kas rodo, kad vaisto skyrimo būdas turi svarbią klinikinę reikšmę [24]. Papildomai tiriamos metabolinės terapijos, pavyzdžiui, dichloracetatas, nukreiptos į mitochondrijų funkcijos atkūrimą. Klinikiniai duomenys rodo apie 20 % PVR sumažėjimą, tačiau gydymo atsakas yra heterogeniškas ir priklauso nuo genetinių veiksnių [30].

3.9 Prognozė ir gydymo įtaka išgyvenamumui

Plaučių arterinės hipertenzijos prognozė per pastaruosius dešimtmečius pagerėjo, tačiau išlieka nevienalytė ir priklauso nuo individualių paciento savybių bei atsako į gydymą. Registrų duomenimis, tikslinės terapijos eroje vienerių metų išgyvenamumas siekia 85–90 %, trejų metų – apie 68–70 %, penkerių metų – 57–60 % [31], o Europos registrai pateikia panašius rezultatus [32]. Vienas svarbiausių prognostinių principų yra dinaminis gydymo atsako vertinimas. Ankstyvas hemodinaminis ir funkcinis pagerėjimas (per 3–6 mėn.), įskaitant plaučių kraujagyslių pasipriešinimo mažėjimą, NT-proBNP koncentracijos kritimą ir fizinio pajėgumo gerėjimą, siejasi su mažesne ligos progresavimo ir mirtingumo rizika [33]. Tuo tarpu nepakankamas atsakas išlieka vienu stipriausių nepalankios prognozės veiksnių. Prognozę iš esmės lemia dešiniojo skilvelio gebėjimas

adaptuotis prie padidėjusio pokrūvio. Sumažėjusi išstūmio frakcija, padidėjęs dešiniojo prieširdžio tūris ir sumažėjęs smūginis tūris yra susiję su didesniu mirtingumu [34], todėl gydymo tikslai apima ne tik plaučių kraujagyslių pasipriešinimo mažinimą, bet ir dešiniojo skilvelio funkcijos išsaugojimą. Hemodinaminiai rodikliai išlieka svarbūs, ypač pažengusiose stadijose: širdies indeksas $< 2,0$ L/min/m² siejamas su maždaug dvigubai didesne mirtingumo rizika, o padidėjęs dešiniojo prieširdžio spaudimas koreliuoja su blogesne klinicine eiga [35]. Naujos terapijos gali reikšmingai keisti ligos eigą. STELLAR tyrime sotaterceptas sumažino klinikinio pablogėjimo riziką 84 % (HR 0,16; $p < 0,001$) net pacientams, gydomiems standartine terapija [27], kas leidžia manyti apie galimą ligos modifikavimą.

4. Išvados

Plaučių arterinės hipertenzijos gydymas pastaraisiais metais reikšmingai pažengė, pereinant nuo simptominio prie individualizuoto, rizikos stratifikacija pagrįsto gydymo modelio. Ankstyva kombinuota terapija tapo pagrindine strategija, leidžiančia reikšmingai sumažinti klinikinio pablogėjimo riziką ir pagerinti pacientų funkcinę būklę. Skirtingos vaistų klasės pasižymi nevienodu poveikiu prognozei, o didžiausią įtaką išgyvenamumui turi prostaciklino kelio terapija, ypač didelės rizikos pacientams. Nustatyta, kad gydymo efektyvumą ir ilgalaikės baigtis labiausiai lemia dinaminis atsakas į terapiją bei dešiniojo skilvelio funkcija, todėl šie veiksniai yra esminiai gydymo tikslai. Naujos kartos terapijos, ypač sotaterceptas, rodo potencialą ne tik mažinti simptomus, bet ir veikti pagrindinius ligos patofiziologinius mechanizmus, taip galimai modifikuojant ligos eigą. Nepaisant šios pažangos, PAH išlieka sunkios prognozės liga, todėl būtini

tolimesni ilgalaikiai tyrimai ir gydymo strategijų tobulinimas.

Literatūros šaltiniai

- [1] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *G Ital Cardiol (Rome)* 2023;24:e1–116. <https://doi.org/10.1714/4014.39906>.
- [2] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.
- [3] Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168:871–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026>.
- [4] McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D51-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.023>.
- [5] Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: The REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest* 2019;156:323–37. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.004>.
- [6] Estrada RA, Sahay S, Tonelli AR. Treatment of pulmonary hypertension after seven world symposia. *Ther Adv Respir Dis* 2025;19:17534666251342898. <https://doi.org/10.1177/17534666251342898>.
- [7] 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;53:1801889. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>.
- [8] Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:354–62. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0676>.
- [9] Abston E, Moll M, Hon S, Govender P, Berman J, Farber H. Long-term outcomes of epoprostenol therapy in sarcoid associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2020;37:184–91. <https://doi.org/10.36141/svdlld.v37i2.9150>.
- [10] Hendriks PM, van de Groep LD, Veen KM, van Thor MCJ, Meertens S, Boersma E, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptides in patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2022;250:34–44. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.05.006>.
- [11] Alabed S, Garg P, Johns CS, Alandejani F, Shahin Y, Dwivedi K, et al. Cardiac magnetic resonance in pulmonary hypertension-an update. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2020;13:30. <https://doi.org/10.1007/s12410-020-09550-2>.
- [12] Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50. <https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>.

- [13] Jansa P, Pulido T. Macitentan in pulmonary arterial hypertension: A focus on combination therapy in the SERAPHIN trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:1–11. <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0260-1>.
- [14] Vachiéry J-L, Galiè N, Barberá JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, et al. Initial combination therapy with ambrisentan + tadalafil on pulmonary arterial hypertension-related hospitalization in the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:194–202. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.006>.
- [15] Hoeper MM, Ewert R, Jansa P, Sirenko Y, Skride A, Balagtas C, et al. Randomized, multicenter study to assess the effects of different doses of sildenafil on mortality in adults with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2024;149:1949–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.068107>.
- [16] Duo-Ji M-M, Long Z-W. Comparative efficacy and acceptability of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;234:90–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.092>.
- [17] Sanchez Palacios GM, Schmidt C, Wichman T. Targeted therapy with phosphodiesterase 5 inhibitors in patients with pulmonary hypertension due to heart failure and elevated pulmonary vascular resistance: a systematic review. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020948780. <https://doi.org/10.1177/2045894020948780>.
- [18] Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>.
- [19] Benza RL, Farber HW, Frost A, Ghofrani H-A, Gómez-Sánchez MA, Langleben D, et al. REVEAL risk scores applied to riociguat-treated patients in PATENT-2: Impact of changes in risk score on survival. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:513–9. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.11.006>.
- [20] Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang S-A, Corris PA, Gibbs JSR, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:573–84. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30532-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30532-4).
- [21] Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296–301. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340504>.
- [22] Cao F, Wu K, Zhu Y-Z, Jiang J-J, Zhang G, Liu J, et al. Efficacy and safety of endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 Inhibitors, and prostaglandins in pediatric pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1055897. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1055897>.
- [23] Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:2522–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>.
- [24] Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the

- FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;142:1383–90. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2212>.
- [25] Barnes H, Yeoh H-L, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:CD012785. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012785.pub2>.
- [26] Sharma M, Dubey P, Sunda U, Tilva H. A comprehensive review of the Endometrial Receptivity Array in euploid embryo transfer cycles. *Cureus* 2024;16:e63173. <https://doi.org/10.7759/cureus.63173>.
- [27] Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:1478–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213558>.
- [28] Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension. *Eur Respir J* 2023;61:2201347. <https://doi.org/10.1183/13993003.01347-2022>.
- [29] Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2021;384:325–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008470>.
- [30] Michelakis ED, Gurtu V, Webster L, Barnes G, Watson G, Howard L, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves pulmonary arterial hypertension in genetically susceptible patients. *Sci Transl Med* 2017;9:eaao4583. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao4583>.
- [31] Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012;142:448–56. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1460>.
- [32] Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, Lewis RA, Olsson KM, Huscher D, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med* 2022;10:937–48. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00097-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00097-2).
- [33] Sitbon O, Galiè N. Treat-to-target strategies in pulmonary arterial hypertension: the importance of using multiple goals. *Eur Respir Rev* 2010;19:272–8. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008210>.
- [34] van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz G-J, Heymans MW, Bogaard H-J, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2511–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.068>.
- [35] Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL): Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term pulmonary arterial hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122>.