



## ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ  
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ  
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ  
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

## ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2018

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|  |    |
|--|----|
| ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....  | 2  |
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ .....                                   | 4  |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε. ....                                      | 5  |
| ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ .....  | 7  |
| 1. ΟΡΙΣΜΟΣ-ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ-ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ .....                   | 7  |
| 2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ .....  | 8  |
| 3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ .....                                     | 8  |
| 4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ .....                                    | 8  |
| 5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....  | 9  |
| 6. ΠΟΡΕΙΑ- ΠΡΟΓΝΩΣΗ .....  | 9  |
| 7. ΒΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ .....                                  | 10 |
| ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ | 11 |
| ΟΡΙΣΜΟΣ .....  | 11 |
| ΣΤΟΧΟΙ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ .....                                       | 11 |
| ΚΩΔΙΚΟΙ ICD-10 .....   | 11 |
| ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ .....   | 11 |
| ΕΞΑΙΡΕΣΕΙΣ: .....  | 12 |
| ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....  | 12 |
| ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ .....   | 13 |
| ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ .....  | 13 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....   | 14 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....  | 15 |
| ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ .....                           | 15 |
| ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....                            | 16 |
| ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ .....                                      | 16 |
| ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ .....                     | 17 |

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ**

**Αρμαγανίδης Απόστολος (Συντονιστής)**, Καθηγητής Πνευμονολογίας – Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Δ/ντής Β' Παν/κής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας Γ.Ν. «Αττικόν»

**Άνθη Αναστασία**, Πνευμονολόγος – Εντατικολόγος, Δ/ντρια Ε.Σ.Υ., Β' Παν/κή Κλινική Εντατικής Θεραπείας Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

**Λεκάκης Ιωάννης**, Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Παν/κή Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

**Ορφανός Στυλιανός**, Παθολόγος – Εντατικολόγος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α, Β' Παν/κή Κλινική Εντατικής Θεραπείας Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

**Τσαγκάρης Ηρακλής**, Πνευμονολόγος – Εντατικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α, Β' Παν/κή Κλινική Εντατικής Θεραπείας Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

**ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ**

**Θηραίος Ελευθέριος**, Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

**Μήτρου Παναγιώτα**, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

**Ποδηματάς Ιωάννης**, Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ**

**Κακούτη Φωτεινή**  
**Λεγάντη Μαρία**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

**Γιώργος Γιαννόπουλος**

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,  
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και  
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Με στόχο τη διασφάλιση της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, το Υπουργείο Υγείας έχει ξεκινήσει από τον Μάιο του 2017 μια σημαντική προσπάθεια κατάρτισης διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

Σε ότι αφορά την Πνευμονική Υπέρταση (ΠΥ), της οποίας ο ορισμός, η επίπτωση, η παθοφυσιολογία και η θεραπεία περιγράφονται συνοπτικά στις επόμενες σελίδες, θα ήταν χρήσιμο να επισημάνουμε 3 σημεία που καταδεικνύουν τη σημασία και την αναγκαιότητα των θεραπευτικών πρωτοκόλλων:

α) πρόκειται για μια σχετικά σπάνια νόσο, η οποία όμως προσβάλλει συχνά και άτομα νεαρής ηλικίας και της οποίας το προσδόκιμο επιβίωσης χωρίς θεραπεία ήταν μόλις 2 έτη πριν από 10-15 χρόνια και σήμερα έχει σχεδόν πενταπλασιασθεί μετά την ανακάλυψη νέων δραστικών θεραπειών

β) αν και ο αριθμός των ασθενών είναι μικρός, το κόστος των νέων αυτών θεραπειών είναι ενίοτε εξαιρετικά υψηλό και υπάρχει σημαντική πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών. Κατά συνέπεια η προσέγγιση των ασθενών με ΠΥ απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις και εμπειρία προκειμένου να τεκμηριωθεί η διάγνωση και να είναι αποτελεσματική η θεραπεία.

γ) Ο συνδυασμός αυτός της σημαντικής αύξησης της επιβίωσης μιας βαριάς νόσου συχνά σε νέους ασθενείς με τη χρήση όμως θεραπειών υψηλού κόστους, είχε σαν αποτέλεσμα η αντιμετώπιση της ΠΥ να αποτελέσει ένα παράδειγμα προς μίμηση της εφαρμογής των αρχών της Τεκμηριωμένης Ιατρικής στην κλινική πράξη. Πράγματι την τελευταία 15ετία διοργανώνεται κάθε 4-5 χρόνια περίπου ένα παγκόσμιο συνέδριο ΠΥ, όπου καθορίζονται οι νέες βιβλιογραφικά τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές (guidelines) για την ΠΥ, αλλά και σχεδιάζονται και υλοποιούνται μέχρι το επόμενο συνέδριο, οι κατάλληλες κλινικές τυχαιοποιημένες μελέτες προκειμένου να απαντηθούν τα πιο σημαντικά ερωτήματα και να επαναπροσδιορισθεί όπου χρειάζεται η διαγνωστική και/ή θεραπευτική προσέγγιση της νόσου.

Η σύνταξη του παρόντος διαγνωστικού και θεραπευτικού πρωτοκόλλου για την ΠΥ έγινε από μια ολιγομελή ομάδα ιατρών με αποδεδειγμένη εξειδίκευση και εμπειρία για το συγκεκριμένο νόσημα, με βάση όχι προσωπικές απόψεις αλλά σαν μια εφαρμογή στην πράξη και με μορφή θεραπευτικού πρωτοκόλλου των διεθνών κατευθυντήριων γραμμών (guidelines) για την ΠΥ σύμφωνα με τις αρχές της Τεκμηριωμένης Ιατρικής (Evidence Based Medicine). Τους ευχαριστώ θερμά για τη συνεπή και υπεύθυνη εργασία τους και την προσφορά του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου.

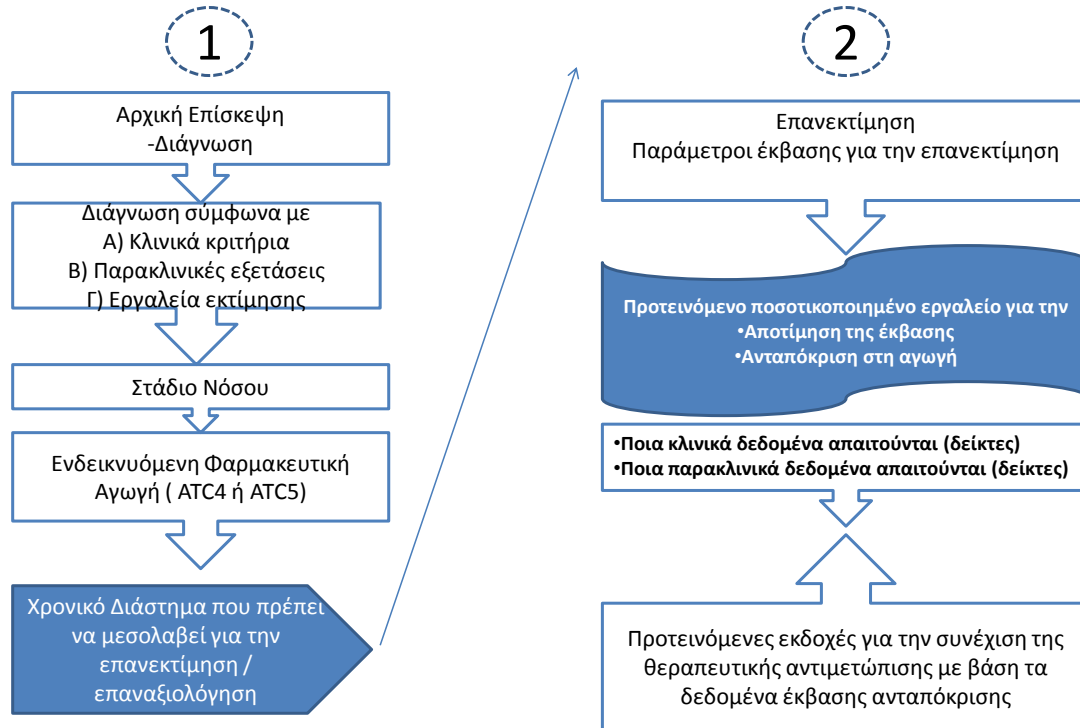
Ο προφανής στόχος όλων είναι και αυτό το πρωτόκολλο να αποτελέσει ένα ακόμη εργαλείο για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτικής σε ασθενείς με ΠΥ και την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας με την καλύτερη δυνατή σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας. Γιατί όπως χαρακτηριστικά αναφέρει ο Todd Dorman σε άρθρο του σχετικό με την φαρμακοοικονομία (Crit. Care Med 35 Suppl: S36-S43): «Η πρόκληση είναι να δημιουργήσουμε ένα οικονομικά βιώσιμο σύστημα υγείας το οποίο θα μπορεί να προσφέρει εξαιρετική ποιότητα υπηρεσιών σε ένα περιβάλλον με περιορισμένους οικονομικούς πόρους».

### Απόστολος Αρμαγανίδης

Καθηγητής Πνευμονολογίας - Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών  
Διευθυντής Β' Πανεπ. Κλινικής Εντατικής Θεραπείας, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

## ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



## ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

### 1. Ορισμός-Συχνότητα-Αιτιολογία-Παθογένεια

Η πνευμονική υπέρταση είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από αύξηση των πιέσεων στην πνευμονική κυκλοφορία (αύξηση της μέσης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία, μεγαλύτερης ή ίσης των 25 mmHg στην ηρεμία, μετρημένη κατά το δεξιό καρδιακό καθετηριασμό). Η κλινική σημασία μιας μέσης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία από 20-24 Hg παραμένει υπό συζήτηση. Οι ασθενείς με αυτές τις τιμές πίεσης στην πνευμονική αρτηρία πρέπει να βρίσκονται υπό παρακολούθηση, ενώ δεν αποκλείεται στις νέες κατευθυντήριες γραμμές που αναμένονται μέσα στους επόμενους μήνες να προταθεί μικρότερη τιμή πνευμονικής πίεσης σαν διαγνωστικό όριο. Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ), αποτελεί μια σπάνια αλλά εξαιρετικά σοβαρή μορφή πνευμονικής υπέρτασης, στην οποία η παθολογική αύξηση των πιέσεων οφείλεται στην αύξηση των αντιστάσεων στο προτριχοειδικό σκέλος της πνευμονικής κυκλοφορίας και στην εξέλιξη της προκαλεί μείωση της καρδιακής παροχής και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.

Η ΠΑΥ είναι σπάνια νόσος και η συχνότητα της στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 30 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο. Ο αριθμός αυτός μπορεί να υποτιμά την πραγματική συχνότητα, μια και τα τελευταία χρόνια φαίνεται να υπάρχει μια αυξητική τάση, ίσως λόγω της ευαισθητοποίησης του ιατρικού κόσμου. Σε ανεπτυγμένες χώρες διαγιγνώσκονται περί τα 1-5 περιστατικά ιδιοπαθούς και κληρονομούμενης ΠΑΥ/ εκατομμύριο κατοίκων ετησίως. Η νόσος προσβάλλει συχνότερα γυναίκες και στη πιο συνήθη της μορφή, την ιδιοπαθή, δεν ανευρίσκεται κάποιος προδιαθεσικός παράγοντας. Ομάδες υψηλού σχετικού κινδύνου για ανάπτυξη ΠΑΥ είναι οι ασθενείς με νόσους του συνδετικού ιστού και κυρίως με συστηματικό σκληρόδερμα, οι ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες, οι ασθενείς με πυλαία υπέρταση καθώς και ασθενείς που έχουν λάβει συγκεκριμένα φάρμακα ή τοξίνες.

Πρόκειται για νόσο με πολύπλοκη και πολυπαραγοντική παθοφυσιολογία, κύριο στοιχείο της οποίας αποτελεί η δυσλειτουργία του ενδοθηλιακού κυττάρου, ενώ σημαντικό ρόλο παίζει και η λεία μυϊκή ίνα. Αγγειοσύσπαση, πρόκληση πνευμονικής αγγειακής αναδόμησης (remodeling) και θρόμβωση λαμβάνουν χώρα στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο, ενώ αγγειοδραστικές ουσίες, αυξητικοί παράγοντες, φλεγμονώδεις μεταβιβαστές, και παράγοντες της πήξης εμπλέκονται ενεργά στην παθογένεση της νόσου. Γενετικές ανωμαλίες προκαλούν ανάπτυξη και πάνω από 60 μεταλλάξεις έχουν μέχρι στιγμής εντοπισθεί, αλλά η διεισδυτικότητα των γονιδίων αυτών φαίνεται ότι είναι περιορισμένη και δεν συστήνεται γενετικός έλεγχος στους ασθενείς ή στους συγγενείς τους.

Η διάγνωση της νόσου γίνεται συχνά με μεγάλη καθυστέρηση και ο μέσος χρόνος από την εμφάνιση των πρώτων σημείων και συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση μπορεί να φτάνει ή και να ξεπερνά και τα δύο χρόνια. Δεδομένου ότι η έγκαιρη διάγνωση και η συνακόλουθη χορήγηση θεραπείας έχει πολύ σημαντική επίπτωση στην πρόγνωση, είναι σημαντική η ευαισθητοποίηση των ιατρών και η ύπαρξη υψηλού δείκτη κλινικής υποψίας για πνευμονική υπέρταση σε:

- Ανεξήγητη δύσπνοια κυρίως στην κόπωση, που είναι το σύμπτωμα που πρέπει πάντα να υποψιάζει τον ιατρό, ιδίως όταν ο λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού και η ακτινογραφία θώρακος είναι φυσιολογικά

- παθήσεις και καταστάσεις που μπορούν να επιπλακούν με πνευμονική υπέρταση (νόσοι συνδετικού ιστού και κυρίως σκληρόδερμα, συγγενείς καρδιοπάθειες, πυλαία υπέρταση, HIV, λήψη ανορεξιογόνων, κλπ) ή ύπαρξη οικογενούς ιστορικού
- ευρήματα συμβατά με πνευμονική υπέρταση στη φυσική εξέταση, στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ή την ακτινογραφία θώρακος σε τυχαίο έλεγχο

## 2. Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα και σημεία συχνά είναι ασαφή και μη ειδικά, ιδιαίτερα στα πρώιμα και ελαφρύτερα στάδια της νόσου. Για ένα μεγάλο διάστημα η αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων δεν συνοδεύεται από αξιόλογα σημεία και συμπτώματα. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, οι ασθενείς παρουσιάζουν σταδιακά αυξανόμενη δύσπνοια στην κόπωση. Κόπωση, κατάθλιψη ή αύξηση του σωματικού βάρους αποτελούν τα συνηθέστερα πρώιμα συμπτώματα. Συνήθη συμπτώματα επίσης είναι: θωρακικό άλγος, αίσθημα παλμών, περιφερικά οιδήματα, και προ- ή/και συγκοπτικά επεισόδια. Λιγότερο συχνά συμπτώματα είναι ο βήχας, η αιμόπτυση και το βράγχος φωνής.

## 3. Εργαστηριακά ευρήματα

Η ΠΥ είναι μια αιμοδυναμική διάγνωση, οπότε τα ευρήματα του αιμοδυναμικού ελέγχου θα πιστοποιήσουν αυτή τη διάγνωση. Ανάλογα με τα ευρήματα και την υποομάδα που ανήκει ο ασθενής ο διαγνωστικός αλγόριθμος περιλαμβάνει και άλλες εξετάσεις όπως ανοσολογικό έλεγχο για διερεύνηση νόσων συνδετικού ιστού, ηπατικές δοκιμασίες και υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία κοιλίας για διερεύνηση πυλαίας υπέρτασης, σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης πνευμόνων για διερεύνηση χρόνιας θρομβοεμβολικής νόσου, πνευμονικές δοκιμασίες και αξονική τομογραφία θώρακος για διερεύνηση πνευμονικής νόσου ή μέτρηση νατριουρητικών πεπτιδίων στο αίμα για βιοχημική διερεύνηση του βαθμού καταπόνησης της καρδιάς.

Το ΗΚΓ έχει χαμηλή ευαισθησία και μπορεί να είναι φυσιολογικό ακόμη και στο 50% των ασθενών με ΠΑΥ. Αναδεικνύει υπερτροφία του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας, δεξιό άξονα και strain δεξιάς κοιλίας. Η ακτινογραφία θώρακος συνήθως δείχνει αύξηση της διαμέτρου του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας, διάταση των αγγείων των πυλών και/ή μείωση της περιφερικής αγγείωσης στο 90% των ασθενών.

## 4. Διαγνωστική προσπέλαση

Η κατάλληλη εξέταση για την ανίχνευση (screening) των ασθενών με ΠΥ είναι το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς. Καταδεικνύει την διάταση των δεξιών κοιλοτήτων, την ύπαρξη παράδοξης κινητικότητας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, βαλβιδοπάθειες, δυσλειτουργία της δεξιάς ή της αριστερής κοιλίας και δίδει κατά προσέγγιση τιμές συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας. Η διαγνωστική εξέταση όμως, που πιστοποιεί τη διάγνωση της ΠΥ, είναι ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός, ο οποίος είναι απαραίτητος για να δώσει το πλήρες αιμοδυναμικό προφίλ της πνευμονικής κυκλοφορίας τόσο κατά την αρχική διάγνωση όσο και για την παρακαλούθηση της πορείας του ασθενούς.



Η διαγνωστική προσπέλαση εκτός από την πιστοποίηση της ΠΥ, στοχεύει στην κατά το δυνατόν τεκμηριωμένη τοποθέτηση του περιστατικού σε μία από τις 5 κατηγορίες ΠΥ που αναφέρονται παρακάτω και που έχουν τελείως διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση.

## 5. Διαφορική διάγνωση

Η διαγνωστική ταξινόμηση της ΠΥ γίνεται στις 5 ακόλουθες κατηγορίες:

### 1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Ιδιοπαθής, κληρονομούμενη (π.χ. BMPR2), προκαλούμενη από φάρμακα /τοξίνες, σχετιζόμενη με νοσήματα συνδετικού ιστού, με HIV, με πυλαία υπέρταση, με συγγενείς καρδιοπάθειες κ.α.

### 2. Πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με αριστερή καρδιακή νόσο

Συστολική δυσλειτουργία, διαστολική δυσλειτουργία, βαλβιδοπάθειες

### 3. Πνευμονική υπέρταση που συνδέεται με παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος και /ή υποξία

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, διάμεση πνευμονοπάθεια, άλλες πνευμονοπάθειες με μικτό περιοριστικό και αποφρακτικό πρότυπο, διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, παθήσεις με κυψελιδικό υποαερισμό, χρόνια παραμονή σε μεγάλο υψόμετρο, διαταραχές της ανάπτυξης

### 4. Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση

### 5. Πνευμονική υπέρταση από διάφορα αίτια

Αιματολογικές διαταραχές (μυελούπερπλαστικά νοσήματα, σπληνεκτομή), αιμολυτικές αναμιξές, συστηματικές διαταραχές (π.χ. σαρκοείδωση, πνευμονική ιστιοκύτωση), μεταβολικά νοσήματα (π.χ. νοσήματα αποθήκευσης του κολλαγόνου, θυρεοειδοπάθειες) κ.α.

## 6. Πορεία- Πρόγνωση

Η παρουσία ΠΥ αποτελεί επιπλέον επιβαρυντικό προγνωστικό παράγοντα στις χρόνιες καρδιοπάθειες και πνευμονοπάθειες. Αν και στις περιπτώσεις αυτές η κλινική πορεία και η πρόγνωση καθορίζεται από τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου, η συνύπαρξη πνευμονικής υπέρτασης αποτελεί δείκτη βαρύτητας και συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα.

Η ΠΑΥ είναι μια νόσος με βαριά πρόγνωση, η κλινική πορεία της οποίας έχει βελτιωθεί με την εισαγωγή των ειδικών θεραπειών. Η αξιολόγηση κινδύνου αποτελεί κομβικό στοιχείο για την έναρξη και τη συνέχιση της αγωγής. Η αξιολόγηση κινδύνου αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία που ενσωματώνει κλινικές, λειτουργικές, απεικονιστικές, βιοχημικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους. Η αξιολόγηση του κινδύνου γίνεται σε τακτική βάση ανάλογα με το πρωτόκολλο παρακολούθησης του κέντρου, επί μεταβολής της κλινικής εικόνας ή της αγωγής του ασθενούς. Παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει επιτευχθεί την τελευταία εικοσαετία με την εισαγωγή καινούργιων φαρμάκων και την προτύπωση της αντιμετώπισης της ΠΑΥ, η πρόγνωση των ασθενών εξακολουθεί να είναι ιδιαίτερα

δυσμενής και η ετήσια θνητότητα στο σύνολο των ασθενών με ΠΑΥ κυμαίνεται μεταξύ 5-10%.

## 7. Βασική θεραπευτική αγωγή

Όλοι οι ασθενείς με ΠΥ και δεξιά κοιλιακή δυσλειτουργία χρήζουν βασικής θεραπείας με άναλο δίαιτα, διουρητικά προς αποφυγήν υπερφόρτωσης της δεξιάς καρδιάς και κατά περίπτωση αντιαρρυθμικά. Με δεδομένο ότι η υποξία αποτελεί ισχυρό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα της πνευμονικής κυκλοφορίας, επιβάλλεται η χορήγηση οξυγόνου σε ασθενείς που αναπτύσσουν υποξυγοναιμία σε ηρεμία, στην άσκηση ή κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επιβάλλεται ο τακτικός αντιγριππικός και αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός. Στόχος της θεραπείας είναι η μείωση των πνευμονικών αντιστάσεων και του έργου της δεξιάς κοιλίας. Θα πρέπει να τονισθεί ότι η ΠΥ λόγω αριστερής καρδιακής νόσου ή αναπνευστικής νόσου χρήζει της ανωτέρω βασικής θεραπείας καθώς και αγωγής για την όποια υποκείμενη νόσο, αλλά όχι ειδικής θεραπείας όπως αυτή που χορηγείται στην ΠΑΥ. Η ειδική αυτή θεραπεία στην περίπτωση αυτή δεν έχει αποδείξει αποτελεσματικότητα και πολλές φορές μπορεί να αποδειχθεί βλαπτική.

Οι ασθενείς με ΠΑΥ πρέπει να αντιμετωπίζονται σε ειδικά κέντρα λόγω της πολυπλοκότητας και του ειδικού χαρακτήρα της νόσου. Η θεραπευτική προσέγγιση στην ΠΑΥ υπερβαίνει την απλή χορήγηση ειδικών φαρμάκων και αποτελείται από μια περίπλοκη στρατηγική τεκμηριωμένης διάγνωσης, αξιολόγησης του κινδύνου, λήψης γενικών υποστηρικτικών μέτρων και αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε θεραπεία. Τα υπάρχοντα φάρμακα λειτουργούν σε 3 διαφορετικές παθοφυσιολογικούς οδούς: την οδό του c-AMP (υποδοχείς προστανοειδών), την οδό της ενδοθηλίνης και την οδό του c-GMP. Η αξιολόγηση του κινδύνου καθιστά συχνά επιτακτική την αρχική ή πρώιμη συνδυαστική θεραπεία, ώστε να επιτυγχάνονται οι κλινικοί στόχοι (ασθενείς σε χαμηλό κίνδυνο) το συντομότερο δυνατό. Η εξέλιξη της νόσου, η ανεπαρκής ανταπόκριση στη θεραπεία ή η αρχική βαρύτητα επιβάλλουν συχνά τη χορήγηση φαρμάκων και από τις τρεις από τρεις παραπάνω κατηγορίες. Σε ασθενείς με φτωχή κλινική ανταπόκριση, θέση έχουν και επεμβατικές θεραπείες, όπως η διατομή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, ή η μεταμόσχευση πνευμόνων. Σε ασθενείς τέλος με χρόνια θρομβοεμβολική ΠΥ η θεραπεία εκλογής είναι χειρουργική (πνευμονική θρομβοενδαρτηρεκτομή). Σε συμπτωματικούς ασθενείς με παραμένουσα πνευμονική υπέρταση μετεγχειρητικά ή σε περιπτώσεις ανεγχείρητες προτείνεται η χορήγηση ειδικής φαρμακευτικής αγωγής (Riociguat). Την τελευταία δετία σε επιλεγμένους ασθενείς επιχειρείται και η διενέργεια αγγειοπλαστικής πνευμονικών αγγείων, η οποία σε εξειδικευμένα κέντρα εμφανίζεται ως πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

### ΟΡΙΣΜΟΣ

- 1.1. Πνευμονική υπέρταση (ΠΥ): μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία μεγαλύτερη ή ίση με 25mmHg μετρημένη με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση: μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία μεγαλύτερη/ίση των 25mmHg μετρημένη με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό, πίεση ενσφήνωσης μικρότερη/ίση των 15mmHg και πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις μεγαλύτερες από 3 μονάδες Wood. Είναι πιθανό με τη δημοσίευση των νέων κατευθυντήριων γραμμών για την αντιμετώπιση της ΠΥ στο τέλος του 2018 να υπάρξει αλλαγή του προαναφερόμενου ορίου της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία από τα 25 στα 20 mmHg (τα λοιπά 2 κριτήρια παραμένουν ως έχουν).

### ΣΤΟΧΟΙ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

- 1.2. Το παρόν Θεραπευτικό Πρωτόκολλο Συνταγογράφησης (ΘΠΣ) αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης και έχει σαν στόχο να προάγει την ορθή θεραπευτική πρακτική, όπως αυτή εκφράζεται από τις τρέχουσες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής και Πνευμονολογικής Εταιρείας (βλ. Βιβλιογραφία Νο 1).
- 1.3. Το παρόν ΘΠΣ αφορά τόσο ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που θεραπεύονται ως εξωτερικοί, όσο και ασθενείς που νοσηλεύονται σε νοσοκομείο.

### ΚΩΔΙΚΟΙ ICD-10

- 1.4. Το παρόν ΘΠΣ ενεργοποιείται όταν καταχωρηθούν οι παρακάτω κωδικοί ICD-10
- I27.0 Πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση
  - I27.2 Άλλη δευτεροπαθής πνευμονική υπέρταση

### ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

- 1.5. Ηλικία ασθενούς > 16 ετών
- 1.6. Διάγνωση πνευμονικής υπέρτασης: Η διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης απαιτεί δεξιό καρδιακό καθετηριασμό με καταγραφή όλων των απαιτούμενων παραμέτρων για την ορθή αξιολόγηση τυχόν παθολογικών ευρημάτων του αιμοδυναμικού ελέγχου (καρδιακή παροχή, συστολικές και διαστολικές πιέσεις συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας, συστηματικές και πνευμονικές αντιστάσεις, κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος κλπ)
- 1.7. Ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός οφείλει να γίνεται σε ειδικά κέντρα, που έχουν τον απαραίτητο εξοπλισμό και εμπειρία.
- 1.8. Η δοκιμασία αγγειοδραστικότητας δεν θα πρέπει να παραλείπεται σε κάθε περίπτωση νεοδιαγνωσθείσας ιδιοπαθούς πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, προκειμένου να αναγνωρισθεί ο υπο-πληθυσμός των ασθενών με θετική αγγειοδραστικότητα.

- 1.9. Τα αποτελέσματα του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού θα πρέπει να καταγράφονται επώνυμα (Κέντρο, Ονοματεπώνυμο και ΑΜΚΑ καθετηριαστή) και να αποθηκεύονται με ψηφιακό ή συμβατικό τρόπο. Η μέση πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη/ίση από 25mmHg, η πίεση ενσφήνωσης μικρότερη/ίση από 15mmHg και οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις μεγαλύτερες από 3 μονάδες Wood. Τα νούμερα αυτά μπορεί και πρέπει να αναπροσαρμόζονται εάν υπάρξουν αλλαγές στις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύονται κάθε 5 χρόνια (επόμενη έκδοση τέλος 2018).
- 1.10. Ο κατάλληλος διαγνωστικός έλεγχος αποτελεί προϋπόθεση εισαγωγής στο ΘΠΣ. Πολλές νόσοι του αναπνευστικού συστήματος ή της αριστερής καρδιάς μπορούν να δώσουν μια αιμοδυναμική εικόνα παρόμοια με αυτή της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και ο ιατρός, κατά την κλινική του κρίση, υποβάλλει τον ασθενή στον απαραίτητο διαγνωστικό έλεγχο.
- 1.11. Επισυνάπτεται ο διαγνωστικός αλγόριθμος που περιλαμβάνεται στις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής και Πνευμονολογικής Εταιρείας, ο οποίος πρέπει να διενεργείται σε ειδικά κέντρα που διαθέτουν τον κατάλληλο εξοπλισμό για τον πλήρη διαγνωστικό έλεγχο και την εμπειρία χειρισμού των ασθενών αυτών (Πίνακας 1).

#### **ΕΞΑΙΡΕΣΕΙΣ:**

- 1.12. Εξαιρούνται από το ΘΠΣ ασθενείς στους οποίους η αιμοδυναμική εικόνα δεν είναι συμβατή με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση ή χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση.
- 1.13. Εξαιρούνται οι ασθενείς με αιμοδυναμική εικόνα συμβατή με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, των οποίων κύρια αιτία της πνευμονικής τους υπέρτασης, κατά την άποψη των θεραπόντων τους, είναι αναπνευστικά νοσήματα ή νόσοι της αριστερής καρδιάς. Για τους ασθενείς αυτούς έχει νόημα η χορήγηση αγωγής για πνευμονική υπέρταση μόνο εάν από τον έλεγχο σε ειδικό κέντρο πιστοποιείται συνύπαρξη πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε συνδυασμό με το βασικό νόσημα του ασθενούς.

#### **ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

- 1.14. Η αξιολόγηση κινδύνου αποτελεί κομβικό στοιχείο για την έναρξη και τη συνέχιση της αγωγής. Η αξιολόγηση κινδύνου αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία που ενσωματώνει κλινικές, λειτουργικές, απεικονιστικές, βιοχημικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους.
- 1.15. Για την εκτίμηση του κινδύνου, ο οποίος ευκαταίο είναι να γίνεται σε ειδικά κέντρα, χρησιμοποιείται ο Πίνακας 2 (βλέπε Παράρτημα)
- 1.16. Η αξιολόγηση του κινδύνου γίνεται σε τακτική βάση ανάλογα με το πρωτόκολλο παρακολούθησης του κέντρου και επί μεταβολής της κλινικής εικόνας ή της αγωγής του ασθενούς.

## ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- 1.17. Υπερηχογράφημα καρδιάς: συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με κλινική υποψία πνευμονικής υπέρτασης για την ανίχνευση της νόσου και σε διαγνωσμένους ασθενείς για την παρακολούθηση της. Σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να υποκαταστήσει το δεξιό καρδιακό καθετηριασμό προκειμένου να τεκμηριωθεί η διάγνωση της νόσου.
- 1.18. Νατριουρητικά πεπτίδια: συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με πνευμονική υπέρταση κατά την διάγνωση της νόσου, την αλλαγή της θεραπείας και τις κλινικά σημαντικές μεταβολές της πορείας τους.
- 1.19. Η αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (high resolution) και το σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης πνευμόνων αποτελούν μέρος της διερεύνησης των ασθενών με κλινική υποψία πνευμονικής υπέρτασης. Μαγνητική τομογραφία καρδιάς συνιστάται στους ασθενείς με διάγνωση πνευμονικής υπέρτασης, ωστόσο δεν είναι απαραίτητη για την έναρξη της θεραπείας.
- 1.20. Εργαστηριακός έλεγχος συνιστάται κατά περίπτωση στους ασθενείς που παραπέμπονται σε νοσοκομείο για εκτίμηση.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

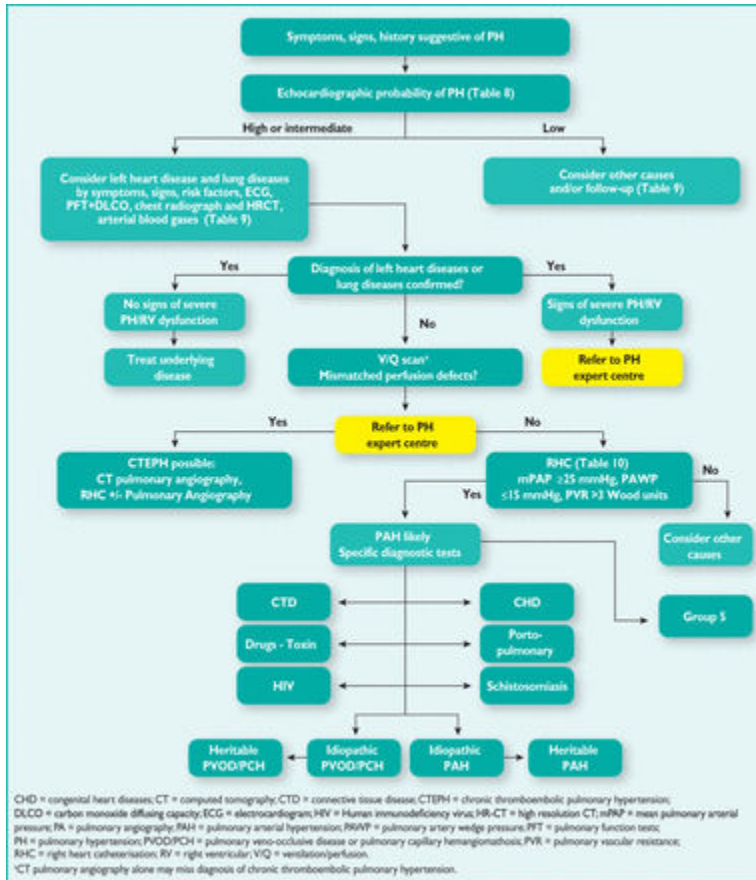
- 1.21. Σε όλους τους ασθενείς εφαρμόζονται τα γενικά μέτρα που αναφέρονται στον πίνακα με έμφαση στον αντιγριππικό και αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό (Πίνακας 3).
- 1.22. 1<sup>ο</sup> ΒΗΜΑ: Ασθενείς **υψηλού κινδύνου**, λειτουργικής κατηγορίας NYHA IV, κατά τη διάγνωση: Συνδυαστική αγωγή που συμπεριλαμβάνει και ενδοφλέβια χορήγηση εποπροστενόλης.
- 1.23. 1<sup>ο</sup> ΒΗΜΑ: Ασθενείς **μέτριου ή χαμηλού κινδύνου**, λειτουργικής κατηγορίας NYHA II-III, κατά τη διάγνωση: Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να ξεκινήσουν με ένα ή δύο από τα φάρμακα του πίνακα 4. Επισημαίνεται ότι τα πρόσφατα στοιχεία ενθαρρύνουν τη χορήγηση συνδυαστικής θεραπείας είτε άμεσα από την έναρξη, είτε πρώιμα.
- 1.24. 1<sup>ο</sup> ΒΗΜΑ: Ασθενείς με θετική δοκιμασία αγγειοδραστικότητας αντιμετωπίζονται με χορήγηση υψηλών ποσοτήτων αναστολέων διαύλων ασβεστίου.
- 1.25. 2<sup>ο</sup> ΒΗΜΑ: Αξιολόγηση της ανταπόκρισης και του σχετικού κινδύνου 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, ή άμεσα επί επιδείνωσης. Επί παραμονής του ασθενούς σε ενδιάμεση ή υψηλή κατηγορία κινδύνου ενίσχυση της θεραπείας με φάρμακο που λειτουργεί σε διαφορετική παθοφυσιολογική οδό.
- 1.26. 3<sup>ο</sup> ΒΗΜΑ: 3-6 Αξιολόγηση της ανταπόκρισης και του σχετικού κινδύνου 3-6 μήνες μετά την προσθήκη δεύτερου φαρμάκου, ή άμεσα επί επιδείνωσης. Επί παραμονής του ασθενούς σε ενδιάμεση ή υψηλή κατηγορία κινδύνου ενίσχυση της θεραπείας με φάρμακο που λειτουργεί σε διαφορετική παθοφυσιολογική οδό.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016;37(1):67–119

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος



## Πίνακας 2. Διαστρωμάτωση κινδύνου

| Determinants of prognosis* (estimated 1-year mortality) | Low risk <5%   | Intermediate risk 5–10%  | High risk >10%   |
|---|--|--|--|
| Clinical signs of right heart failure                   | Absent   | Absent   | Present  |
| Progression of symptoms                                 | No   | Slow   | Rapid  |
| Syncope   | No   | Occasional syncope <sup>b</sup>  | Repeated syncope <sup>c</sup>  |
| WHO functional class                                    | I, II  | III  | IV   |
| 6MWD  | >440 m   | 165–440 m  | <165 m   |
| Cardiopulmonary exercise testing                        | Peak VO <sub>2</sub> >15 ml/min/kg (>65% pred.)<br>VE/VCO <sub>2</sub> slope <36 | Peak VO <sub>2</sub> 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.)<br>VE/VCO <sub>2</sub> slope 36–44.9 | Peak VO <sub>2</sub> <11 ml/min/kg (<35% pred.)<br>VE/VCO <sub>2</sub> slope ≥45 |
| NT-proBNP plasma levels                                 | BNP <50 ng/l<br>NT-proBNP <300 ng/l  | BNP 50–300 ng/l<br>NT-proBNP 300–1400 ng/l   | BNP >300 ng/l<br>NT-proBNP >1400 ng/l  |
| Imaging (echocardiography, CMR imaging)                 | RA area <18 cm <sup>2</sup><br>No pericardial effusion                           | RA area 18–26 cm <sup>2</sup><br>No or minimal pericardial effusion                      | RA area >26 cm <sup>2</sup><br>Pericardial effusion                              |
| Haemodynamics   | RAP <8 mmHg<br>CI ≥2.5 l/min/m <sup>2</sup><br>SvO <sub>2</sub> >65%             | RAP 8–14 mmHg<br>CI 2.0–2.4 l/min/m <sup>2</sup><br>SvO <sub>2</sub> 60–65%              | RAP >14 mmHg<br>CI <2.0 l/min/m <sup>2</sup><br>SvO <sub>2</sub> <60%            |

## Πίνακας 3. Γενικά μέτρα

| Recommendations  | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> | Ref. <sup>c</sup> |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| It is recommended that PAH patients avoid pregnancy  | I                  | C                  | 160, 161          |
| Immunization of PAH patients against influenza and pneumococcal infection is recommended   | I                  | C                  |                   |
| Psychosocial support is recommended in PAH patients  | I                  | C                  | 168               |
| Supervised exercise training should be considered in physically deconditioned PAH patients under medical therapy   | IIa                | B                  | 153–157           |
| In-flight O <sub>2</sub> administration should be considered for patients in WHO-FC III and IV and those with arterial blood O <sub>2</sub> pressure consistently <8 kPa (60 mmHg) | IIa                | C                  |                   |
| In elective surgery, epidural rather than general anaesthesia should be preferred whenever possible  | IIa                | C                  |                   |
| Excessive physical activity that leads to distressing symptoms is not recommended in PAH patients  | III                | C                  |                   |



#### Πίνακας 4. Φάρμακα πνευμονικής υπέρτασης

Bosentan  
Ambrisentan  
Macitentan  
Sildenafil  
Tadalafil  
Riociguat  
Iloprost  
Selexipag  
Treprostenil  
Epoprostenol