Classification actuelle en cinq classes principales distinctes

Hypertension pulmonaire

Elisabeth Hasler, Séverine Müller-Mottet, Stéphanie Saxer, Rudolf Speich, Silvia Ulrich*

Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich
*Tous les auteurs sont membres de la Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire (www.sgph.ch)

Introduction

L'hypertension pulmonaire (HP) est une maladie chronique progressive de la circulation pulmonaire. Sur le plan hémodynamique, elle est définie comme une élévation de la pression vasculaire pulmonaire avec une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) mesurée au repos ≥25 mm Hg.

Cette affection a été décrite pour la première fois en 1865 par le pathologiste Julius Klob (1831–1879), qui avait à l'époque utilisé la dénomination *«endarteriitis pulmonalis deformans»* [1]. Bien qu'il s'agisse en premier lieu d'une maladie du lit vasculaire pulmonaire, l'HP affecte l'interaction coordonnée cœur-poumons. Une vasoconstriction, des obstructions thromboemboliques chroniques et un remodelage fibroprolifératif des petites artères pulmonaires limitent l'approvisionnement en oxygène et réduisent le calibre du lit vasculaire pulmonaire, augmentent la résistance vasculaire pulmonaire (RVP, >3 unités Wood) et la surcharge ventriculaire droite.

La forme idiopathique est rare, l'HP survenant plus fréquemment dans le cadre de différentes affections cardiaques, pulmonaires ou systémiques. La classification actuelle de l'HP en cinq classes principales, qui se distinguent sur les plans étiologique, physiopathologique, pronostique et thérapeutique, se base sur les symposiums de l'OMS de 2008 et 2013 (Dana Point et Nice), est présentée dans le tableau 1 et sera décrite dans cet article [2]. La caractérisation, l'algorithme diagnostique et la prise en charge actuelle des différentes classes d'HP sont publiés dans des recommandations communes des sociétés européennes de pneumologie et de cardiologie [3]. Les différentes classes ont en commun le symptôme classique et non spécifique de la dyspnée d'effort, ainsi qu'un épuisement physique rapide.

La maladie est souvent diagnostiquée tardivement car, aux stades précoces, les patients sont asymptomatiques au repos et ils présentent des résultats normaux aux épreuves fonctionnelles respiratoires et encore une bonne fonction de pompage du cœur à l'échocardiographie. Une hypertension pulmonaire doit être soupçonnée face à une dyspnée d'effort, une angine de poitrine, des syncopes et des performances physiques diminuées pour lesquelles aucune autre explication n'est trouvée, ainsi qu'en présence d'une capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone diminuée et de signes de dysfonction ventriculaire droite. L'échocardiographie cardiopulmonaire, comme méthode de screening non-invasive, renseigne sur la présence d'une élévation de la pression vasculaire pulmonaire et elle peut également révéler une dysfonction

Elisabeth Hasler

Abréviations

BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
HPTEC	Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique
PAPd	Pression artérielle pulmonaire diastolique
GPD	Gradient de pression diastolique
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
NT-proBNP	*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*
NYHA	*New York Heart Association*
$PaCO_2$	Pression partielle de CO_2 dans le sang artériel
HAP	Hypertension artérielle pulmonaire
PAPO	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PDE-5	Phosphodiestérase de type 5
HP	Hypertension pulmonaire
RVP	Résistance vasculaire pulmonaire
VE/VCO_2	$EQCO_2$, équivalent ventilatoire pour le CO_2
VO_2	Absorption d'oxygène
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
CF-OMS	Classe fonctionnelle de l'Organisation Mondiale de la Santé

Tableau 1: Classification de l'hypertension pulmonaire.

1. Hypertension artérielle pulmonaire
1.1 Idiopathique
1.2 Héréditaire
1.2.1 Mutation du BMPR2
1.2.2 Autres mutations
1.3 Induite par un médicament ou une toxine
1.4 Associée à:
1.4.1 Collagénoses
1.4.2 Infection VIH
1.4.3 Hypertension portale
1.4.4 Cardiopathies congénitales (tableau séparé dans [3])
1.4.5 Schistosomiase
1'. Maladie pulmonaire veino-occlusive et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire
1'.1 Idiopathique
1'.2 Héréditaire
1'.2.1 Mutation du EIF2AK4
1'.2.2 Autres mutations
1'.3 Induite par un médicament, une toxine ou une irradiation
1'.4 Associée à:
1'.4.1 Collagénoses
1'.4.2 Infection VIH
1''. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
2. Hypertension pulmonaire conséquente à une maladie du cœur gauche
2.1 Dysfonction systolique ventriculaire gauche
2.2 Dysfonction diastolique ventriculaire gauche
2.3 Valvulopathie
2.4 Obstruction congénitale de la voie d'éjection ventriculaire gauche ou droite
2.5 Sténose veineuse pulmonaire congénitale ou acquise
3. Hypertension pulmonaire conséquente à une pneumopathie et/ou une hypoxie
3.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
3.2 Pneumopathie interstitielle
3.3 Autres pneumopathies de type mixte (restrictif/obstructif)
3.4 Troubles respiratoires associés au sommeil
3.5 Hypoventilation alvéolaire
3.6 Exposition chronique à l'altitude
3.7 Pneumopathies liées à l'évolution (tableau séparé dans [3])
4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires
4.1 Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique
4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires
4.2.1 Angiosarcomes
4.2.2 Autres tumeurs intravasculaires
4.2.3 Artérites
4.2.4 Sténose artérielle pulmonaire congénitale
4.2.5 Parasites (hydatidose)
5. Hypertension pulmonaire d'origine indéterminée/multifactorielle
5.1 Maladies hématologiques: anémie hémolytique chronique, maladies myéloprolifératives, splénectomie
5.2 Maladies systémiques: sarcoïdose, histiocytose pulmonaire, lymphangioléiomyomatose
5.3 Maladies métaboliques: thésaurismose glycogénique, maladie de Gaucher, maladies thyroïdiennes
5.4 Autres: microangiopathie thrombotique pulmonaire tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique (avec ou sans dialyse), hypertension pulmonaire segmentaire

ventriculaire gauche, cause la plus fréquente d'une élévation de la pression artérielle pulmonaire. Chez les patients symptomatiques avec HP potentielle, une vitesse du flux de régurgitation tricuspide >2,8 m/s à l'échocardiographie indique une probabilité intermédiaire d'HP et des examens supplémentaires devraient alors être réalisés.

Compte tenu de l'espérance de vie réduite des patients atteints d'HP et des possibilités thérapeutiques disponibles, la mesure précise des valeurs de pression et de résistance pulmonaires par cathétérisme cardiaque droit est absolument nécessaire pour la pose du diagnostic et la classification correcte de la maladie. Il vaut mieux réaliser cette mesure une fois de trop que trop peu, d'autant plus qu'elle peut également s'effectuer en ambulatoire et qu'il s'agit d'un examen sûr lorsqu'il est réalisé par un professionnel expérimenté.

Sur le plan hémodynamique, la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) permet de distinguer les formes précapillaires (groupes I, III, IV et V), qui sont plus rares, de l'hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire due à une insuffisance cardiaque gauche (groupe II), plus fréquente (tab. 2). D'après le 5e symposium de l'OMS, la définition de l'HP d'effort comme une PAPm >30 mm Hg ne doit pour l'instant pas être utilisée en raison de valeurs limites insuffisantes, de protocoles d'effort hétérogènes et de la variabilité de la PAPm à l'effort en fonction de l'âge [4]. Récemment, il a néanmoins été montrer que même en cas de pression pulmonaire normale au repos, une PAPm ≥30 mm Hg associée à un rapport PAPm/débit cardiaque >3 mm Hg/l/min durant une épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique permettait de poser le diagnostic de maladie vasculaire pulmonaire [5].

Groupe I: Hypertension artérielle pulmonaire

Le groupe I de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) fait la distinction entre les formes idiopathiques, héréditaires et secondaires d'HP, qui présentent les mêmes altérations physiopathologiques et histologiques, telles que la dysfonction endothéliale et le remodelage vasculaire avec lésions plexiformes, au niveau des vaisseaux pulmonaires.

Les facteurs et affections associés à une élévation de la pression artérielle pulmonaire sont: médicaments (anorexigènes), infections (VIH, schistosomiase: cause la plus fréquente d'HAP à l'échelle mondiale), cardiopathies congénitales, maladies hépatiques (cirrhose hépatique, hypertension portale) et collagénoses (chez les patients atteints de sclérodermie, des valeurs de pression artérielle pulmonaire de 21–24 mm Hg repré-

Tableau 2: Classification hémodynamique de l'hypertension pulmonaire dans le cathéter ventriculaire droit.

Définition	Critères hémodynamiques*	Groupe clinique#
Hypertension pulmonaire	PAPm ≥25 mm Hg	Tous
HP précapillaire	PAPm ≥25 mm Hg PAPO ≤15 mm Hg	1. Artérielle pulmonaire 3. HP en cas de pneumopathie 4. HP thromboembolique chronique 5. HP avec mécanisme indéterminé ou multifactoriel
HP post-capillaire	PAPm ≥25 mm Hg PAPO >15 mm Hg	2. HP en cas de maladie du cœur gauche 5. HP avec mécanisme indéterminé ou multifactoriel
Post-capillaire isolée	GPD <7 mm Hg RVP ≤3 unités Wood	
Combinée post-capillaire et précapillaire	GPD ≥7 mm Hg et/ou RVP >3 unités Wood	

* Toutes pressions mesurées au repos. # Voir tableau 1.
Abréviations: HP = hypertension pulmonaire; PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne; PAPO = pression artérielle pulmonaire d'occlusion; GPD = gradient de pression diastolique (PAP diastolique – PAPO).

sentent déjà un facteur de risque d'HAP manifeste plus tard). La progression rapide et la mortalité à 1 an élevée chez les patients atteints de sclérodermie et d'HAP (30 vs 15% en cas d'HAP idiopathique) justifient un dépistage en vue d'un diagnostic et d'une intervention précoces [2].

Le diagnostic précoce et correct de l'HAP par un praticien expérimenté est essentiel étant donné que des traitements vasodilatateurs complexes et en partie antiprolifératifs sont disponibles et qu'une initiation précoce du traitement aux premiers stades NYHA et avant le développement d'une insuffisance ventriculaire droite améliore le pronostic. Avant de recourir à des médicaments spécifiques de l'HP, il convient de prescrire des traitements standards, tels que diurétiques, oxygénothérapie et anticoagulation orale, qui sont indiqués pour les HP de classe I et IV. La grossesse ainsi que l'activité physique excessive sont à éviter. Sur la base de plusieurs études monocentriques, pour la plupart réalisées à Heidelberg, un programme d'entraînement prudent et étroitement surveillé dans le cadre de programmes spécifiques hautement spécialisés a été intégré dans les recommandations, étant donné qu'il a permis d'obtenir non seulement une amélioration des performances et de la qualité de vie, mais également des paramètres hémodynamiques [6–8]. Toutefois, les spécialistes mettent clairement en garde contre une recommandation vaste et incontrôlée de l'entraînement, car un effort physique trop substantiel en cas d'HP peut également entraîner une surcharge droite, une syncope et la mort.

La médication propre à l'HP est particulièrement complexe et doit impérativement être mise en place en collaboration avec des centres hautement spécialisés [9]. Elle consiste en un traitement de combinaison séquentiel ou initial au moyen d'antagonistes oraux du récepteur de l'endothéline, d'inhibiteurs de la PDE-5 (phosphodiestérase de type 5) et de stimulateurs de la guanylate cyclase soluble ainsi qu'en une administration par inhalation, sous-cutanée ou intraveineuse de prostanoïdes. Le traitement s'oriente vers des objectifs thérapeutiques cliniques pertinents pour le pronostic (symptômes, classe NYHA, test de marche de 6 minutes, pic VO_2, VE/VCO_2, NT-proBNP, $PaCO_2$ et normalisation de la fonction du ventricule droit ainsi que de sa taille) et est adapté en fonction du degré de sévérité défini par la CF-OMS (classe fonctionnelle de l'OMS) / la classe NYHA. En cas de réponse clinique inadéquate à ce traitement, la transplantation pulmonaire devrait être envisagée suffisamment tôt [3, 9, 10].

Groupe II: Hypertension pulmonaire conséquente à une maladie du cœur gauche

Le groupe II comprend les formes d'HP dont l'origine est avant tout post-capillaire et se situe dans le ventricule gauche. En cas de dysfonctionnement de la capacité d'éjection ou de remplissage du ventricule gauche avec pression de remplissage accrue à gauche, la pression pulmonaire artérielle mesurée augmente du seul fait de la rétention sanguine passive (tab. 2). En raison de la charge de pression mécanique durable, une dysfonction endothéliale et un remodelage précapillaire peuvent se produire, ainsi qu'une augmentation inadéquate de la pression, ce qui se traduit par un gradient de pression diastolique élevé. Un gradient de pression diastolique (PAPd – PAPO) ≥7 mm Hg s'est récemment révélé être un paramètre pronostique indépendant chez les patients atteints d'HP due à une maladie du cœur gauche [11]. Avec une proportion estimée à plus d'un tiers des patients, l'HP faisant suite à une maladie

du cœur gauche représente le groupe d'HP le plus important lorsque l'on prend en compte la fréquentation des centres spécialisés. L'objectif thérapeutique premier est ici le traitement optimisé de la maladie sous-jacente du cœur gauche. Le recours à des médicaments spécifiques de l'HAP dans ce groupe n'a été testé que dans le cadre d'études de très courte durée, ou traitant de cas aigus, dans lesquelles une amélioration de l'hémodynamique, de la résistance et des symptômes a généralement été démontrée. Ces études affichaient néanmoins des lacunes méthodologiques (elles étaient monocentriques, de courte durée, généralement non-randomisées), de sorte que les directives actuelles ne recommandent pas l'utilisation de prostanoïdes, d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline, d'inhibiteurs de la phosphodiestérase et de stimulateurs de la guanylate cyclase soluble en cas d'HP conséquente à une insuffisance ventriculaire gauche, et ce en raison du manque de preuves [3, 12]. Une étude contrôlée randomisée réalisée récemment n'a montré aucun bénéfice du riociguat en cas d'insuffisance cardiaque systolique; d'autres études portant sur le sildénafil et le macitentan sont en cours [3, 12].

Les preuves concernant l'efficacité des traitements anti-HAP en cas d'HP conséquente à une pneumopathie sont extrêmement faibles.

Groupe III: Hypertension pulmonaire conséquente à une pneumopathie et/ou une hypoxie

Le groupe III regroupe différentes pathologies pulmonaires et divers états d'hypoxie prolongée qui affichent une augmentation de la pression précapillaire sur la base du principe physiopathologique de la vasoconstriction hypoxique. La raréfaction, la fibrose et la compression du lit vasculaire pulmonaire ainsi que la dysfonction endothéliale et le remodelage fibrovasculaire entraînent une nouvelle augmentation de la pression artérielle pulmonaire. Les patients atteints de BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) présentent souvent une pression pulmonaire légèrement élevée, mais la présence d'une HP est un facteur de risque pertinent d'hospitalisation et d'exacerbation, et elle est souvent associée à une survie plus médiocre [13, 14]. Chez les patients souffrant de pneumopathies interstitielles, la PAPm est le principal prédicteur de la mortalité [15]. Le traitement de la maladie sous-jacente et la mise en place d'une oxygénation au long cours sont les approches thérapeutiques essentielles [16], même si ces mesures ne permettent pas de normaliser la pression pulmonaire en cas d'HP sévère conséquente à une pneumopathie, ni de réparer les anomalies vasculaires structurelles des poumons. Un traitement par vasodilatateurs conventionnels est généralement déconseillé, car ceux-ci inhibent la vasoconstriction pulmonaire hypoxique et intoxiquent encore le rapport ventilation/perfusion de même que l'échange gazeux. Les preuves concernant l'efficacité des traitements anti-HAP en cas d'HP conséquente à une pneumopathie sont extrêmement faibles; il n'existe aucune étude randomisée [3, 17]. Les directives recommandent cependant que les patients souffrant d'une pneumopathie légère associée à une HAP sévère soient traités dans un centre d'experts en tenant compte de l'influence potentielle de la pneumopathie au même titre que l'HAP [18].

Groupe IV: Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

Le groupe IV comprend avant tout l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTEC). Celle-ci est définie comme une HP précapillaire avec occlusions chroniques multiples au sein des artères pulmonaires malgré une anticoagulation adéquate pendant au moins 3 mois, et elle est la conséquence d'une thrombose *in situ* ou la complication rare d'événements thromboemboliques. Etant donné que l'HPTEC représente, grâce à l'endartériectomie, une forme d'HP potentiellement opérable, la scintigraphie de ventilation-perfusion revêt, en tant que méthode d'imagerie de dépistage, une grande pertinence, au même titre que l'angiographie pulmonaire de soustraction digitale, utilisée pour la confirmation et la détermination de l'opérabilité [3, 19]. Il est la plupart du temps utile de réaliser ces examens dans un centre permettant l'endartériectomie pulmonaire, car les spécialistes exigent parfois des images spécifiques et dynamiques pour la pose d'une indication précise. La décision d'opérabilité est obligatoirement prise au sein du centre d'HP spécialisé (www.sgph.ch) par un comité interdisciplinaire d'experts incluant une équipe opératoire disposant d'une très grande expérience. En Suisse, cette opération est réalisée régulièrement au sein de l'hôpital universitaire de Zurich. Pour ce qui est des patients présentant une HPTEC inopérable en raison d'occlusions trop distales, de RVP trop élevée ou de comorbidités, le traitement médicamenteux représente une option thérapeutique, de même que l'angioplastie percutanée au ballon, disponible depuis peu. Cette dernière ne doit cependant être réalisée que dans des centres spécialisés, et si possible dans le cadre d'études cliniques, car les données concernant la sélection des patients, le taux

Correspondance:
PD Dr Silvia Ulrich Somaini
Leitende Ärztin
Klinik für Pneumologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
silvia.ulrich[at]usz.ch

de resténose, les complications et l'issue à long terme font largement défaut. Les médicaments spécifiques de l'HAP se présentent comme des options thérapeutiques efficaces et en partie autorisées chez les patients inopérables ou chez ceux dont la pression demeure élevée après une endartériectomie pulmonaire [19–21].

Groupe V: Hypertension pulmonaire d'origine indéterminée/multifactorielle

Enfin, le groupe V rassemble une multitude de maladies dans le cadre desquelles des mécanismes physiopathologiques multifactoriels ou indéterminés entraînent une élévation de la pression artérielle pulmonaire. Le traitement de la maladie sous-jacente associée, comme les maladies myéloprolifératives, la sarcoïdose, les vascularites ou les thésaurismoses rares, se trouve au premier plan. Du fait de la rareté des maladies, les traitements médicamenteux utilisés en cas d'HAP n'ont pas fait l'objet d'études cliniques et les centres ne devraient les mettre en œuvre qu'en cas de composante HAP manifeste, et sous étroite surveillance de l'efficacité.

Disclosure statement
S.U. est soutenue par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique, Zurich / Ligue Pulmonaire. S.U. a perçu des subventions / des indemnités de voyage de la part de Bayer, Actelion et OrPha-Swiss, sans lien avec ces travaux.

Photo de couverture
© Thor Jorgen Udvang | Dreamstime.com

L'essentiel pour la pratique

- L'hypertension pulmonaire représente un tableau clinique rare et complexe, survenant de manière idiopathique et dans le cadre des maladies pulmonaires, cardiaques ou systémiques.
- La dyspnée d'effort ainsi que l'épuisement physique sont les symptômes principaux, mais ils sont également des symptômes non spécifiques.
- Le diagnostic et le classement en différentes classes d'HP sont très complexes et devraient dès lors être réservés aux centres hautement spécialisés disposant de toutes les options diagnostiques et thérapeutiques existantes.
- Le diagnostic de cette maladie cardiopulmonaire chronique et progressive nécessite un examen hémodynamique au moyen d'un cathéter ventriculaire droit. Il doit s'accompagner d'une prise en charge et d'une information du patient par des praticiens expérimentés ainsi que d'un recours ciblé aux traitements vasodilatateurs et antiprolifératifs.

Références

1 Klob J. Endarteriitis pulmonalis deformans. Kleine pathologisch-anatomische Mittheilungen aus der Prosectur des Ruldofs-Spitales. Wochenblatt, Zeitschrift der k.k. Gesellschaft der Ärzte in Wien, XXI. Jahrgang, 8.11.1865, 357–61.
2 Simonneau G, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D34–41.
3 Galie N, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J, 2015.
4 Hoeper MM, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D42–50.
5 Herve P, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2015;46(3):728–37.
6 Galie N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009;30(20):2493–537.
7 Grunig E, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Respiration. 2011;81(5):394–401.
8 Ehlken N, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. Eur Heart J, 2015.
9 Galie N, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D60–72.
10 McLaughlin VV, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D73–81.
11 Gerges C, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in «out-of-proportion» pulmonary hypertension. Chest. 2013;143(3):758–66.
12 Vachiery JL, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D100–8.
13 Oswald-Mammosser M, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. Chest. 1995;107(5):1193–8.
14 Kessler R, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):158–64.
15 Lettieri CJ, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2006;129(3):746–52.
16 Seeger W, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D109–16.
17 Fossati L, et al. Long-term effect of vasodilator therapy in pulmonary hypertension due to COPD: a retrospective analysis. Lung. 2014;192(6):987–95.
18 Galie N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2009;34:1219–63.
19 Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D92–9.
20 Jais X, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2008;52(25):2127–34.
21 Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):319–29.