

VODIČ ZA
PORODIČNU
MEDICINU

PLUĆNA HIPERTENZIJA

-nacrt-



Udruženje
kardiologa
Republike Srbije

| PRIREDILI

Prof. dr Tamara Kovačević Preradović,

FESC, FACC, predsjednik Upravnog odbora Udruženja kardiologa Republike Srpske, načelnik klinike za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske

Prim. dr sc. med. Draško Kuprešak,

predsjednik Udruženja doktora porodične medicine Republike Srpske

Prof. dr sc. med. Suzana Savić,

sekretar Udruženja doktora porodične medicine Republike Srpske

Dr Ljiljana Kos,

Udruženja Kardiologa RS, Klinika za kardiologiju
Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske

Dr Boris Dujaković,

Udruženja Kardiologa RS, Klinika za kardiologiju
Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske

- * Mišljenja i interesi organizacija koje su podržale u finansijskom smislu reviziju vodiča za porodičnu medicinu nisu imali uticaj na konačne preporuke
- * Članovi radne grupe su predstavnici Udruženja kardiologa Republike Srpske i Udruženja doktora porodične medicine Republike Srpske u skladu sa odgovarajućim kriterijumima i nisu u sukobu interesa

| SADRŽAJ

PREDGOVOR	5
Uvod	7
1. DEFINICIJA PLUĆNE HIPERTENZIJE	8
2. KLINIČKA KLASIFIKACIJA PLUĆNE HIPERTENZIJE	10
3. EPIDEMIOLOGIJA	12
4. DIJAGNOZA PLUĆNE HIPERTENZIJE	14
4.1. Dijagnostički pristup	14
4.1.1. Klinička prezentacija	14
4.1.2. Elektrokardiogram	18
4.1.3. Radiografija grudnog koša	18
4.1.4. Testovi plućne funkcije i analiza gasova arterijske krvi	18
4.1.5. Ehokardiografija	19
4.1.6. Ventilacijski/perfuzijski pregled pluća	19
4.1.7. Pregledi kompjuterizovane tomografije grudnog koša bez kontrasta i kontrasta i digitalni subtrakciona angiografija	20
4.1.8. Magnetna rezonanca srca	20
4.1.9. Krvni testovi i imunologija	20
4.1.10. Ultrazvuk abdomena	20
4.1.11. Kardiopulmonalni test opterećenja	21
4.1.12. Kateterizacija desnog srca, vazoreaktivnost, vježba i težnost	21
4.1.12.1. Kateterizacija desnog srca	21
4.1.12.2. Testiranje vazoreaktivnosti	21
4.1.12.3. Kateterizacija desnog srca tokom fizičke aktivnosti (vježbe)	21
4.1.13. Genetsko savjetovanje i testiranje	21
4.2. Dijagnostički algoritam	22
5. TERAPIJA PLUĆNE HIPERTENZIJE	25
5.1. Opšte mjere	25
5.1.1. Fizička aktivnost i rehabilitacija pod nadzorom	26
5.1.2. Antikoagulantna terapija	26

5.1.3. Diuretici	26
5.1.4. Kiseonička terapija	27
5.1.5. Anemija i status gvožđa	27
5.1.6. Vakcinacija	27
5.1.7. Psihosocijalna podrška	28
5.1.8. Pridržavanje tretmana	28
5.2. Specifična terapija plućne hipertenzije	28
5.2.1. Preporuke za inicijalnu oralnu kombinaciju lijekova za pacijente sa idiopatskom, nasljednom ili povezanom sa lijekovima plućnom arterijskom hipertenzijom bez kardiopulmonalnih komorbiditeta	29
5.2.2. Preporuke za plućnu hipertenziju udruženu sa bolešću lijevog srca	30
5.2.3. Kriterijumi za transplantaciju pluća i stavljanje na listu kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom	31
5.2.4. Novi lijekovi u kliničkom razvoju	32
6. HRONIČNA TROMBOEMBOLIJSKA PLUĆNA HIPERTENZIJA (CTEPH)	33
6.1. Preporuke za skrining i poboljšano prepoznavanje plućne arterijske hipertenzije i hronične tromboembolijske plućne hipertenzije	35
7. DOBRO JE ZNATI	37
8. KLASIFIKACIJA PREPORUKA	38
9. LITERATURA	39

| PREDGOVOR

Primarna zdravstvena zaštita (PZZ) putem modela porodične medicine predstavlja stub reforme zdravstvenog sistema, koja je u RS počela prije više od 25 godina i još traje. Ključno strateško opredjeljenje je jačanje uloge timova porodične medicine (TPM), s fokusom na kontinuitet zdravstvenih usluga na nadzor i prevenciju faktora rizika, edukaciju pacijenata o samozaštiti i saradnju u promociji zdravlja, rano otkrivanje poremećaja i obolenja, sigurnu i efikasnu saradnju sa višim referalnim nivoima.

Dijagnostičko terapijski vodič za Plućnu hipertenziju je nastao kao potreba za multidisciplinarnim pristupom u rješavanju ovog kompleksnog kliničkog entiteta.

Vodič je koncipiran da omogući uniformno upravljanje PH na primarnom nivou zdravstvene zaštite sa ključnim ciljem postavljanja rane sumnje na PH i osiguravanje brzog upućivanja na viši referalni nivo kao identifikovanje osnovne bolesti. Rano prepoznavanje PH i uvođenje terapije u ranom stadijumu bolesti značajno poboljšava zdravstveno stanje i prognozu ove grupe pacijenata.

U procesu pružanja zdravstvene zaštite uloga tima porodične medicine je da bude dio mreže zdravstvenih profesionalaca koji će omogućiti striktno pridržavanje preporučene medicinske terapije koja je osnov za uspješno liječenje.

Vodič je namjenjen ljekarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Predsjednik

Prim dr sc. dr med Draško Kuprešak
specijalista porodične medicine

| UVOD

Plućna hipertenzija je hemodinamsko patofiziološko stanje definisano kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog pritiska preko 25 mmHG, u mirovanju, mjereno kateterizacijom desnog srca. Plućna hipertenzija se može dokazati i Dopler ehokardiografijom, mada ova metoda može dati lažno pozitivne ili lažno negativne rezultate.

Dijagnostički algoritam je napravljen da olakša praćenje pacijenta prilikom kretanja kroz sve nivoje zdravstvene zaštite sa fokusom na ulogu porodičnog doktora.

Terapija pacijenata sa PAH ne može biti samo određena propisivanjem određenih medikamenata, već zahtjeva kompleksnu strategiju koja uključuje evaluaciju težine pacijenta, suportivne i opšte mjere, ocjenjivanje vazoreaktivnosti, ocjenjivanje efikasnosti i kombinacije različitih lijekova, plus potrebne intervencije. U svakom od ovih koraka, iskustvo odgovornog ljekara je neophodno za optimiziranje dostupnih resursa.

127.0 Primarna plućna hipertenzija

Cilj ovog vodiča je jedinstven pristup tretmanu pacijenta sa plućnom hipertenzijom. Namijenjen je doktorima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

| 1. DEFINICIJA PLUĆNE HIPERTENZIJE

Plućna hipertenzija (PH) predstavlja porast srednjeg pritiska u plućnoj arteriji (mPAP) preko 20mmHg u miru. U zavisnosti od hemodinamike, najvažnije je razlikovati «prekapilarnu» i «post-kapilarnu» plućnu hipertenziju.

Prekapilarna PH podrazumijeva mPAP >20 mmHg i plućni arterijski krajnji kapilarni pritisak (PAWP) ≤15 mmHg i tu hipertenziju nazivamo plućna arterijska hipertenzija (PAH). Sa druge strane, postkapilarna PH je prema definiciji porast mPAP >20mmHg dok je PAWP >15 mmHg i najčešće predstavlja PH nastalu kao posljedica slabosti lijevog srca (tabela 1).

Tabela 1. Hemodinamska definicija plućne hipertenzija

Definicija	Hemodinamske karakteristike
PH	mPAP > 20mmHg
Prekapilarna PH	mPAP > 20mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2WU
Izolovana postkapilarna PH (IpcPH)	mPAP > 20mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤ 2WU
Kombinovana post- i prekapilarna PH (CpcPH)	mPAP > 20mmHg PAWP >15mmHg PVR > 2WU
PH u naporu	Odnos mPAP/CO u miru u odnosu na opterećenje >3mmHg/L/min

WU, vud jedinice; CO, minutni volumen srca.

Osnovu vaskularne patofiziologije u plućnoj hipertenziji čini porast plućne vaskularne rezistencije (PVR) koja dovodi do porasta pritiska u plućnoj arteriji, što uzrokuje opterećenje desne komore (RV) srca pritiskom. Kompenzatorni mehanizmi dovode do dilatacije desne komore, a osnovne determinante simptomatologije i prognoze pacijenata su vrijednost pritiska u plućnoj arteriji i funkcija RV.

| 2. KLINIČKA KLASIFIKACIJA PLUĆNE HIPERTENZIJE

Prema Evropskom udruženju kardiologa (European Society of Cardiology -ESC) i Evropskom pulmološkom udruženju (European Respiratory Society -ERS) iz 2022. godine, klinička klasifikacija plućne hipertenzije su prikazane u tabeli 2.

Tabela 2. Klinička klasifikacija plućne hipertenzije

Grupa 1 PAH

- 1.1 Idiopatska
- 1.2 Nasljedna
- 1.3 Povezana sa lijekovima i toksinima
- 1.4 Povezana sa:
 - 1.4.1 Bolest vezivnog tkiva
 - 1.4.2 HIV infekcija
 - 1.4.3 Portna hipertenzija
 - 1.4.4 Urođene srčane mane
 - 1.4.5 Šistozomijaza
- 1.5 PAH sa veno/kapilarnim (PVOD/PCH) zahvatanjem
- 1.6 Perzistentna PH novorođenčadi

Grupa 2 PH povezana sa oboljenjem lijevog srca

- 2.1 Srčana insuficijencija
 - 2.1.1 sa očuvanom ejakcionom frakcijom (HFpEF)
 - 2.1.2 sa redukovanom ejakcionom frakcijom (HFrEF)
- 2.2 Valvularna bolest srca
- 2.3 Urođena/ stečena stanja koja dovode do postkapilane PH

Grupa 3 PH povezana sa oboljenjem pluća/hipoksijom

- 3.1 Opstruktivna bolest pluća ili emfizem
- 3.2 Restriktivna bolest pluća
- 3.3 Bolest pluća sa kombinovanim opstruktivnim i restriktivnim poremećajem ventilacije
- 3.4 Sindrom hipoventilacije
- 3.5 Hipoksija bez bolesti pluća (npr. visoka nadmorska visina)
- 3.6 Bolest pluća usljed poremećaja u razvoju

Grupa 4 PH povezana sa opstrukcijom plućne arterije

- 4.1 Hronična tromboembolijska PH
- 4.2 Drugi uzroci opstrukcije plućne arterije*

Grupa 5 PH sa nejasnim i/ili multifaktorijalnim mehanizmom nastanka

- 5.1 Hematološka oboljenja
- 5.2 Sistemske bolesti
- 5.3 Metaboličke bolesti
- 5.4 Hronična bubrežna insuficijencija sa ili bez hemodijalize

PVOD, okluzivna bolest plućnih vena; PCH

- *Drugi uzroci opstrukcije plućne arterije su: sarkom, drugi maligni tumori (npr. karcinom bubrega, uterus, testisa), arteritis bez udružene bolesti vezivnog tkiva, kongenitalna stenoza plućne arterije, hidatidoza.*

| 3. EPIDEMIOLOGIJA

Plućna hipertenzija predstavlja veliki globalni zdravstveni problem. Može se javiti u svim starosnim grupama. Njena prevalenca je oko 1% u svjetskoj populaciji. Zbog prisustva srčanih i plućnih uzroka prevalencija plućne hipertenzije je veća kod osoba starijih od 65 godina (slika 1).

Globalno, bolest lijeve komore srca (LHD) predstavlja najznačajniji uzrok plućne hipertenzije. Nadalje, bolest pluća, posebno hronična opstruktivna plućna bolest (HOPB), predstavlja drugi važan uzrok ove bolesti.

Prema dostupnim podacima u Velikoj Britaniji prevalencija plućne hipertenzije se udvostručila u posljednjih 10 godina, sa oko 125 slučajeva na milion stanovnika [30]. Razvoj plućne hipertenzije je povezana sa pogoršanjem simptoma i povećanom smrtnošću.

BPA, balon plućna angioplastika; CCB, blokator kalcijumskih kanala; CTEPH, hronična plućna tromboembolija hipertenzija; CpCPH, kombinovana post- i pre-kapilarna plućna hipertenzija; lpcPH, izolovana post-kapilarna plućna hipertenzija; LHD, bolest lijeve komore srca; PAH, plućna arterijska hipertenzija; PEA, plućna endarterektomija; PH, plućna hipertenzija.

PLUĆNA HIPERTENZIJA

Prevalenca



1%



Svjetske populacije

Plućna kongestija kod postkapilarne PH

Plućna vaskularna bolest/ opstrukcija kod prekapilarne PH

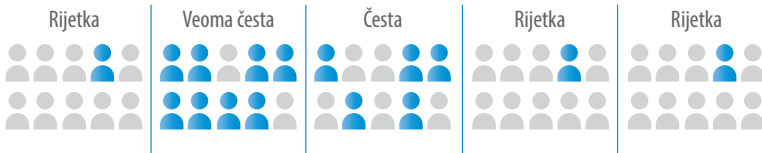


Zatajenje desne srčane komore

KLINIČKA KLASIFIKACIJA

Pulmoška arterijska hipertenzija (PAH)	PH povezana sa bolesti lijeve srčane komore	PH povezana sa bolesti pluća	PH povezana sa opstrukcijom plućne arterije	PH sa nejasnim i/zbog višećinilačkih mehanizama
<ul style="list-style-type: none"> • Idiopatski /nasljedni • Uključeni uslovi 	<ul style="list-style-type: none"> • IpcPH • CpcPH 	<ul style="list-style-type: none"> • Non-sQ/vero PH • Severe PH 	<ul style="list-style-type: none"> • CTEPH • Ostale pulmoške opstrukcije 	<ul style="list-style-type: none"> • Hematološki poremećaji • Sistemske poremećaji

PREVALANCA



TERAPEUTSKE STRATEGIJE

Medicinska terapija <ul style="list-style-type: none"> • PAH lijekovi • CCB in responder Transplantacija pluća	IpcPH: <ul style="list-style-type: none"> • Tretman LHD-om CpcPH: <ul style="list-style-type: none"> • Tretman LHD-om • Potencijalno: PAH lijekovi 	PH plućna bolest: <ul style="list-style-type: none"> • Optimalna njega osnovne bolesti pluća Servere PH: <ul style="list-style-type: none"> • Potencijalno: PAH lijekovi 	Hiruška terapija: <ul style="list-style-type: none"> • PEA Intervencija: <ul style="list-style-type: none"> • BPA Medicinska terapija: <ul style="list-style-type: none"> • PH lijekovi 	Optimalna njega osnovne plućne bolesti <ul style="list-style-type: none"> • Potencijalno: PAH lijekovi
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Slika 1. Prevalencija plućne hipertenzije prema kliničkoj klasifikaciji

| 4. DIJAGNOZA PLUĆNE HIPERTENZIJE

| 4.1. Dijagnostički pristup

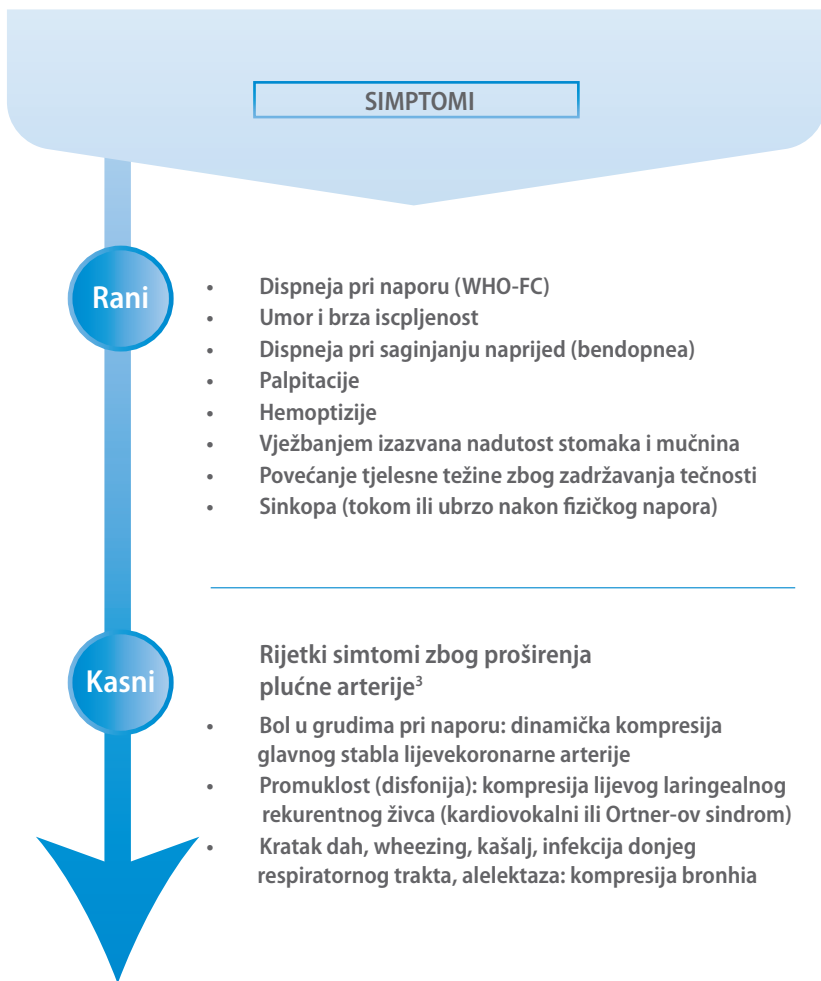
Dijagnostički pristup PH podrazumijeva postizanje dva cilja.

Prvi cilj se odnosi na postavljanje rane sumnje na postojanje PH i osiguravanje brzog upućivanja pacijenata sa velikom vjerovatnoćom na PAH, CTEPH ili druge oblike teške PH na sekundarni i tercijarni nivo zdravstvene zaštite.

Drugi cilj je identifikovati osnovne bolesti, posebno LHD (grupa 2 PH) i bolesti pluća (grupa 3 PH), kao i komorbiditete, kako bi se osigurala pravilna klinička klasifikacija i shodno tome adekvatno liječenje.

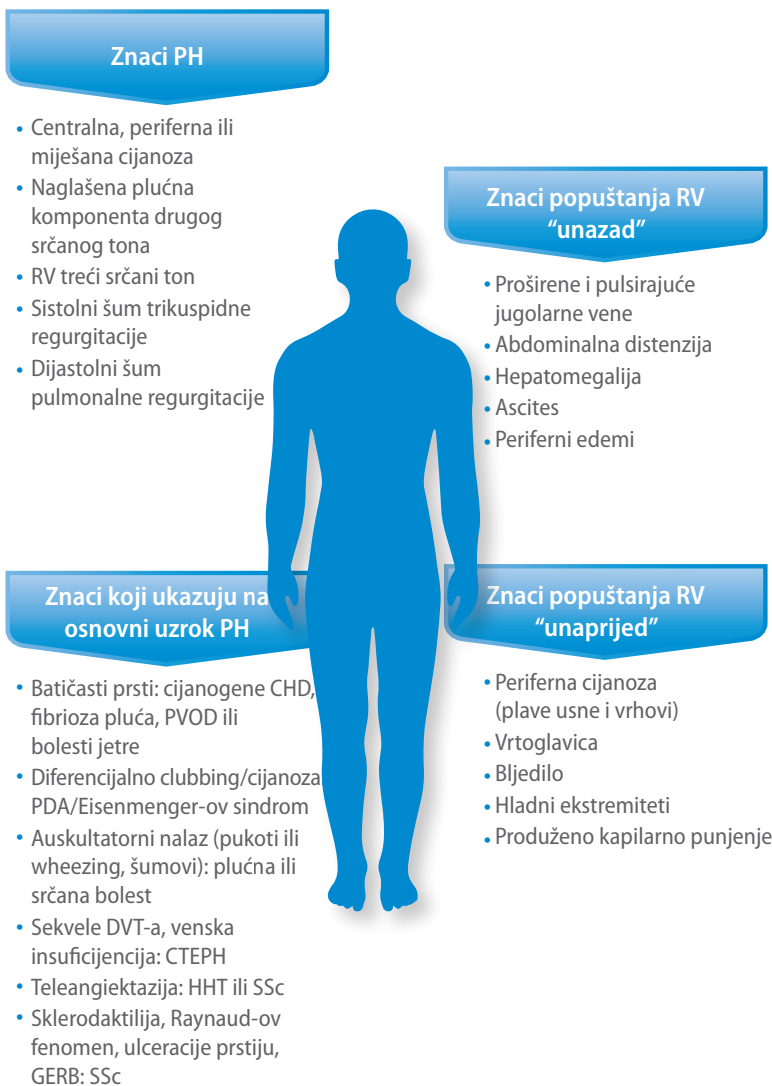
| 4.1.1. Klinička prezentacija

Simptomi PH uglavnom su povezani sa disfunkcijom desne komore (RV) i obično su povezani sa vježbanje u ranijem toku bolesti. Kardinalni simptom je dispneja koja progresivno raste na manji napor. Drugi uobičajeni simptomi su povezani sa stadijumom i težinom bolesti (slika 2). Potencijalni klinički znaci i fizikalni nalazi sumirani su na slici 3. Važno je istaknuti da fizikalni pregled može biti ključ za identifikaciju osnovnog uzroka PH.



Slika 2. Simptomi kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom

WHO-FC, Svjetska zdravstvena organizacija-funkcionalna klasa. "Sindromi torakalne kompresije se nalaze kod manjeg broja pacijenata sa PAH i izraženom dilatacijom plućne arterije, te se mogu javiti u bilo kojoj fazi bolesti, čak i kod pacijenata sa inače blagim funkcionalnim oštećenjem.



Slika 3. Klinički znaci pacijenata sa plućnom hipertenzijom.

CHD, urođena srčana bolest; CTEPH, hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; DVT, duboka venska tromboza; GERB, gastroezofagealna refluksna bolest; HHT, nasljedna hemoragijska teleangiektazija; PDA, patentan ductus arteriosus; PH, plućna hipertenzija; PVOD, plućna venookluzivna bolest; RV, desna komora; SSc, sistemska skleroza.

Tabela 3. Klasifikacija funkcionalnog statusa pacijenata sa plućnom hipertenzijom, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji

Klasa	Opis ^a
WHO-FC I	Pacijenti sa PH ali koja ne uzrokuje ograničenje u fizičkoj aktivnosti. Uobičajena fizička aktivnost ne uzrokuje prekomjernu dispneju ili umor, bol u grudima ili presinkopu.
WHO-FC II	Pacijenti sa PH koja uzrokuje blago ograničenje u fizičkoj aktivnosti. Dobro se osjećaju u mirovanju. Uobičajena fizička aktivnost uzrokuje prekomjernu dispneju ili umor, bol u grudima ili presinkopu.
WHO-FC III	Pacijenti sa PH koja uzrokuje značajno ograničenje fizičke aktivnosti. Dobro se osjećaju u mirovanju. Manje od uobičajene aktivnosti uzrokuje prekomjernu dispneju ili umor, bol u grudima ili presinkopu.
WHO-FC IV	Pacijenti sa PH i nemogućnošću obavljanja bilo kakve fizičke aktivnosti bez simptoma. Ovi pacijenti imaju znakove desnostrane srčane slabosti. Dispneja i/ili umor mogu biti prisutni i u mirovanju. Nelagodnost se povećava sa bilo kojom fizičkom aktivnošću.

PH, plućna hipertenzija; WHO-FC, Funkcionalna klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije. ^aFunkcionalna klasifikacija PH modificovana po NYHA funkcionalnoj klasifikaciji prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji 1998.

| 4.1.2. Elektrokardiogram

Abnormalnosti na elektrokardiogramu (EKG) (tabela 4) mogu izazvati sumnju na PH, dati prognostičke informacije i otkrivanje aritmija i znakova LHD-a. Kod odraslih sa kliničkom sumnjom na PH (npr. neobjašnjiva dispneja pri naporu), devijacija desne ose ima visoku prediktivnu vrijednost za PH. Normalan EKG ne isključuje prisustvo PH, već normalan EKG u kombinaciji sa normalnim biomarkerima (BNP/NT-proBNP) je povezan sa malom vjerovatnoćom PH kod pacijenata upućenih zbog sumnje na PH ili rizik od PH (tj. nakon akutne PE).

Tabela 4. Elektrokardiografske abnormalnosti kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom

Tipične EKG abnormalnosti kod PH

- P pulmonale (P .0.25 mV u odvodu II)
- Desna ili sagitalna devijacija osovine (QRS osovina .90° ili neodređena)
- RV hipertrofija (R/S ≥ 1 , sa R ≥ 0.5 mV u V1; R u V1 + S u odvodu V5 > 1 mV)
- Blok desne grane — kompletan ili inkompletan (qR ili rSR šabloni u V1)

EKG, elektrokardiogram; PH, plućna hipertenzija; QTc, korigovani QT interval; RV, desna komora. ^aPrisutno kod uznapredovale PH. ^bPacijenti sa plućnom arterijskom hipertenzijom se mogu prezentovati sa produženim QTc intervalom (iako nespecifično), što može odražavati RV disfunkciju i odloženu repolarizaciju miokarda i nezavisni je prediktor mortaliteta.

| 4.1.3. Radiografija grudnog koša

Radiografija grudnog koša predstavlja abnormalne nalaze kod većine pacijenata sa PH; međutim, normalan rendgenski snimak grudnog koša ne isključuje PH [68]. Radiografski znaci PH uključuju karakterističnu konfiguraciju srca silueta zbog povećanja desnog srca (desna pretkomora [RA]/RV) i PA, ponekad sa orezivanjem perifernih sudova.

| 4.1.4. Testovi plućne funkcije i analiza gasova arterijske krvi

Testovi plućne funkcije (PFT) i analiza gasova arterijske krvi (ABG) ili arterializirane kapilarne krvi neophodni su za razlikovanje PH grupa, procjenu komorbiditeta i potrebe za dopunskim kiseonika i odrediti težinu bolesti. Inicijalni pregled pacijenata sa sumnjom na PH treba uključiti spirometriju, pletizmografiju, kapacitet difuzije pluća za ugljen monoksid (DLCO) i ABG. Kod pacijenata sa PAH, PFT su obično normalni ili mogu pokazivati blage restriktivne, opstruktivne ili kombinovane abnormalnosti. Teže abnormalnosti PFT

povremeno se nalaze kod pacijenata sa PAH povezane sa CHD, i one sa grupom 3 PH. DLCO može biti normalan kod pacijenata sa PAH, iako je obično blago smanjena. Jako smanjen DLCO (<45% od predviđene vrijednosti) u prisustvo inače normalnih PFT-ova može se naći kod PAH-a povezanih sa sistemskom sklerozom (SSc), PVOD, u PH grupi 3— povezano s emfizemom, intersticijskom bolešću pluća (ILD) ili kombiniranom plućnom fibroza i emfizem—i kod nekih fenotipova PAH. Nizak DLCO je povezan sa siromašnim prognoza u nekoliko oblika PH.

Pacijenti sa PAH obično imaju normalan ili blago smanjen parcijalni pritisak arterijskog kiseonika (PaO₂). Ozbiljno smanjenje PaO₂ može izazvati sumnju na otvoreni foramen ovale, bolest jetre, drugo abnormalnosti sa šantom zdesna nalijevo (npr. defekt septuma) ili stanja povezana sa niskim nivoom DLCO.

Parcijalni pritisak arterijskog ugljen dioksida (PaCO₂) je obično niži od normalnog zbog alveolarnog hiperventilacija. Nizak PaCO₂ pri postavljanju dijagnoze i praćenju je čest kod PAH i povezan sa nepovoljni ishodi. Povišeni PaCO₂ je vrlo neobičan za PAH i odražava alveolarnu hipoventilaciju, što samo po sebi može biti uzrok PH. Ako se radi o noćnoj oksimetriji ili polisomnografiji postoji sumnja na poremećaj disanja ili hipoventilaciju.

| 4.1.5. Ehokardiografija

Nezavisno od osnovne etiologije, PH dovodi do preopterećenja RV pritiskom i disfunkcije, što može biti otkriveno ehokardiografijom. Kada se izvodi precizno, ehokardiografija daje sveobuhvatne informacije o morfologiji desnog i lijevog srca, funkciji RV i LV i valvularnoj abnormalnosti i daje procjene hemodinamskih parametara. Ehokardiografija je također vrijedan alat

pomoću kojih se može otkriti uzrok sumnjive ili potvrđene PH, posebno u odnosu na povezanu PH sa LHD ili CHD. Ipak, sama ehokardiografija nije dovoljna da potvrdi dijagnozu PH, koja zahtijeva RHC.

| 4.1.6. Ventilacijski/perfuzijski pregled pluća

Ventilacijski/perfuzijski (V/Q) skeniranje pluća (planarna ili jednofotonska emisiona kompjuterska tomografija [SPECT]) preporučuje se u dijagnostičkoj obradi pacijenata sa sumnjom ili novodijagnostikovanim PH, isključiti ili otkriti znakove CTEPH.

| 4.1.7. Pregledi kompjuterizovane tomografije grudnog koša bez kontrasta i kontrasta i digitalni subtrakciona angiografija

Kompjuterizirana tomografija (CT) može pružiti važne informacije za pacijente s neobjašnjivim dispneja ili sumnjiva/potvrđena PH. CT znakovi koji ukazuju na prisustvo PH uključuju povećanu PA prečnika, omjer PA-aorte $>0,9$ i proširene desne srčane komore.

| 4.1.8. Magnetna rezonanca srca

Magnetna rezonanca srca precizno i reproduktivno procjenjuje veličinu atrija i ventrikula, morfologiju i funkciju. Dodatne informacije o naprezanju miokarda RV/LV mogu se dobiti praćenjem funkcija naknadnom obradom.

| 4.1.9. Krvni testovi i imunologija

Inicijalna dijagnostička procena pacijenata sa novodijagnostikovanim PH/PAH ima za cilj da identifikuje komorbiditete ili komplikacije PH. Laboratorijske pretrage koje treba uraditi se odnose na: krvnu sliku; serumski elektroliti (natrijum, kalijum); funkcija bubrega (kreatinin, proračun procijenjene brzine glomerularne filtracije i urea); mokraćna kiselina; jetra parametri (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza i alkalna fosfataza, γ -glutamil transpeptidaza, bilirubin); status gvožđa (serumsko gvožđe, zasićenost transferinom i feritin); i BNP ili T-proBNP. Osim toga, serološke studije trebaju uključivati testiranje na viruse hepatitisa i HIV. Dodatni skrining na trombofiliju se općenito ne preporučuje, osim ako se ne očekuju terapijske posljedice.

| 4.1.10. Ultrazvuk abdomena

Ultrazvučni pregled abdomena trebao bi biti dio sveobuhvatne dijagnostičke obrade pacijenata kod novodijagnostikovane PH, posebno ako se sumnja na bolest jetre. Glavni cilj je traženje jetre bolest i/ili portalna hipertenzija, ili portokavalni šant (Abernethy malformacija). U toku bolesti, pacijenti sa PH mogu razviti sekundarnu disfunkciju organa koja uglavnom zahvata jetru i bubrege. Kod ovih pacijenata ultrazvuk abdomena je neophodan iz diferencijalno dijagnostičkih razloga i procijene stepena oštećenja organa.

| 4.1.11. Kardiopulmonalni test opterećenja

Kardiopulmonalni test opterećenja (CPET) je koristan alat za procjenu osnovne patofiziološke mehanizama koji dovode do netolerancije na fizičku aktivnost (vježbanje). Pacijenti sa PAH pokazuju tipičan obrazac, sa niskim krajnjim gasnim parcijalnim pritiskom ugljen dioksida (PETCO₂), visokim ventilacijskim ekvivalentom za ugljen dioksid (VE/VCO₂), niskim pulsom kiseonika (VO₂/HR) i niskim vršnim unosom kiseonika (VO₂) [120]. Ovi nalazi bi trebali ukazati i na postojanje PVD. Kod pacijenata sa LHD ili HOPB-om, takav obrazac može ukazivati na dodatnu plućno vaskularno ograničenje.

| 4.1.12. Kateterizacija desnog srca, vazoreaktivnost, vježba i tečnost

4.1.12.1. Kateterizacija desnog srca

Kateterizacija desnog srca je zlatni standard za dijagnosticiranje i klasifikaciju PH. Izvođenje RHC zahtijeva stručnost i preciznu metodologiju slijedeći standardizirane protokole.

4.1.12.2. Testiranje vazoreaktivnosti

Svrha testiranja vazoreaktivnosti kod PAH je identificirati akutne vazorespondere koji bi mogli biti kandidati za liječenje visokim dozama blokatora kalcijumskih kanala (CCB). Test plućne vazoreaktivnosti se preporučuje kod pacijenata sa IPAHA, HPAHA ili DPAHA.

4.1.12.3. Kateterizacija desnog srca tokom fizičke aktivnosti (vježbe)

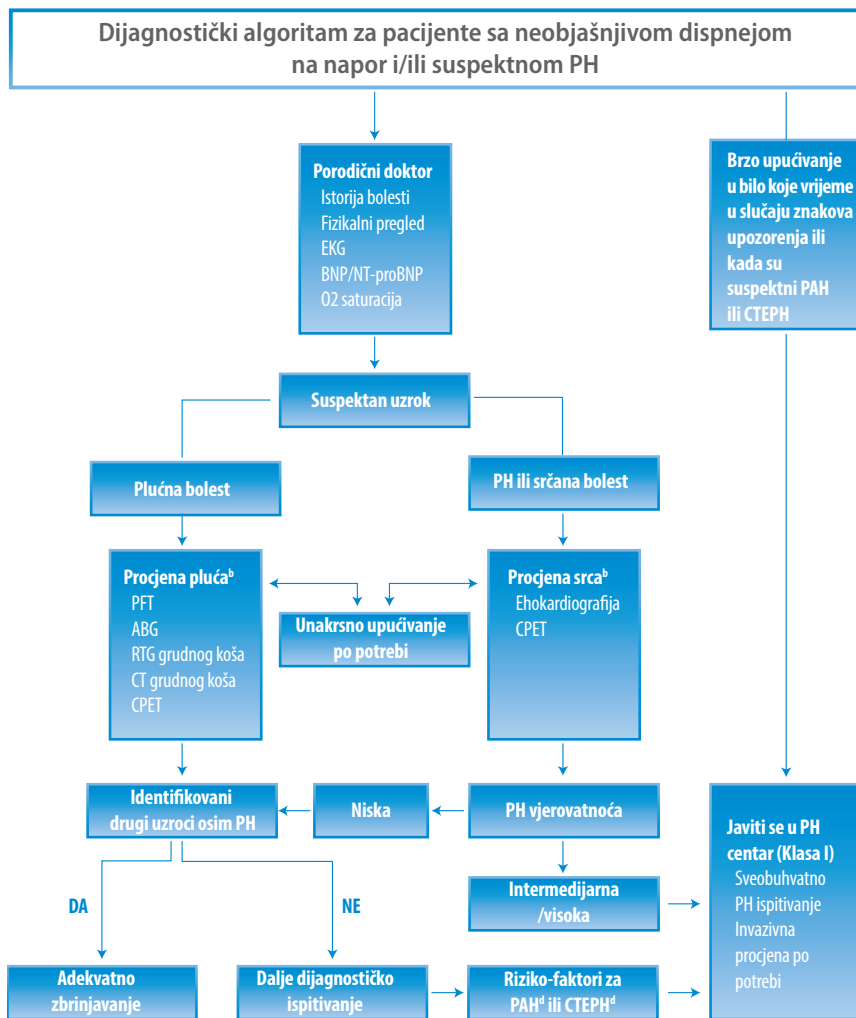
Kateterizacija desnog srca je zlatni standard za procjenu kardiopulmonalne hemodinamike tokom fizičke aktivnosti i definiše vježbu/fizičku aktivnost tokom PH.

| 4.1.13. Genetsko savjetovanje i testiranje

Preporuke za skrining ovdje se posebno odnose na pacijenti sa prethodno postavljenom dijagnozom PAH-a, a ne 'rizične' populacije koje se testiraju na PAH. Svi pacijenti sa ovim stanjima treba da budu informisani o mogućnosti genetskog poremećaja stanje i da članovi porodice mogu nositi mutaciju koja povećava rizik od PAH-a, što dozvoljava skrining i rana dijagnoza.

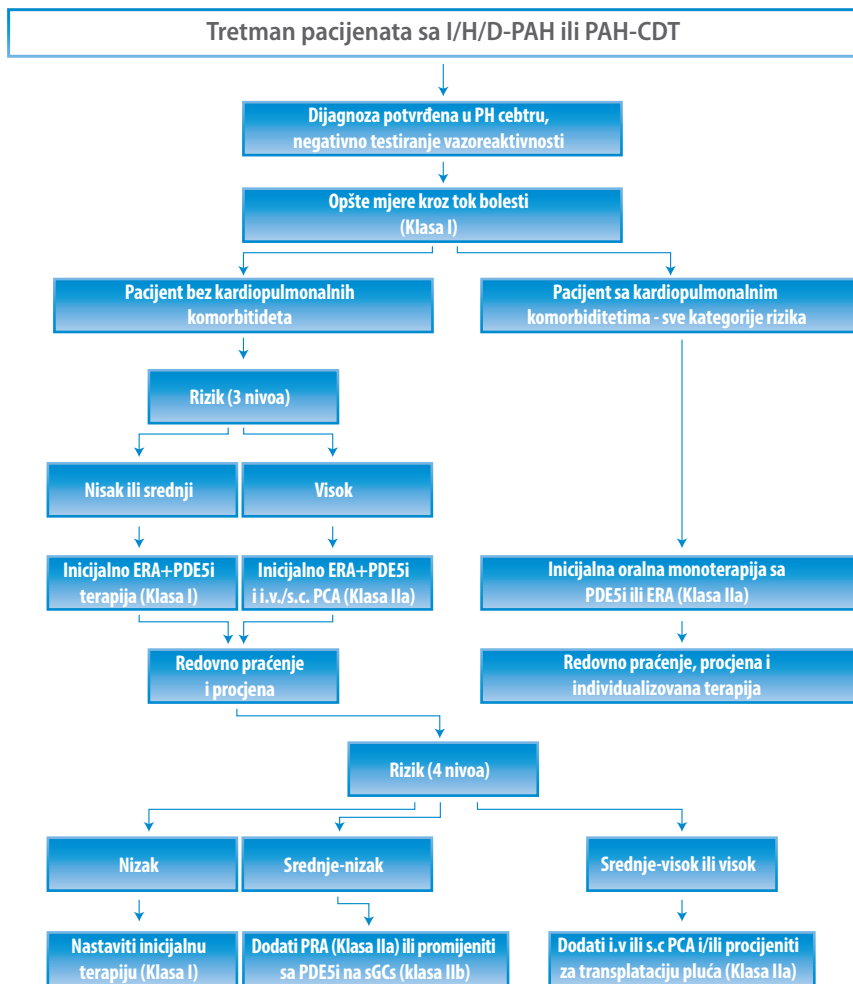
4.2. Dijagnostički algoritam

Kod pacijenata s neobjašnjivom dispnejom treba razmotriti višestepeni, pragmatičan pristup dijagnozi ili simptomima/znakovima koji izazivaju sumnju na PH. Ova strategija je detaljno prikazana na slici 4.



Slika 4. Dijagnostički algoritam za pacijente sa neobjašnjivom dispnejom i/ili suspektnom plućnom hipertenzijom

ABG, gasna analiza arterijske krvi; BNP, moždani natiuretski peptid; CPET, kardiopulmonalni test opterećenja; CT, kompjuterizovana tomografija; CTEPH, hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; EKG, elektrokardiogram; PAH, plućna arterijska hipertenzija; PE, plućna embolija; PFT, testovi plućne funkcije; PH, plućna hipertenzija; ^aZnaci upozorenja uključuju brzo pogoršanje simptoma, izrazito smanjen kapacitet vježbanja, presinkopa ili sinkopa pri blagom naporu, znaci popuštanja desnog srca. ^bProcjena srca i pluća od strane specijaliste po lokalnoj praksi. ^cPreporučuje se CT plućna angiografija ako se sumnja na PH. ^dUključuje bolest vezivnog tkiva (posebno sistemsku sklerozu), portnu hipertenziju, HIV infekciju i porodičnu istoriju PAH. ^eIstorija PE, permanentni intravaskularni uređaji, inflamatorna bolest crijeva, esencijalna trombocitemija, splenektomija, visoko-dozna nadoknada hormona štitne žlijezde i maligniteti.



Slika 5. Algoritam tretmana plućne arterijske hipertenzije zasnovan na dokazima za pacijente sa idiopatskom PAH, nasljednom PAH, PAH povezanom sa lijekovima i povezanom sa bolestima vezivnog tkiva.

DLCO, difuzijski kapacitet pluća za ugljen-monoksid. ERA, antagonist endotelinskog receptora; I/H/D-PAH, idiopatska, nasljedna, povezana sa lijekovima plućna arterijska hipertenzija; i.v, intravenski; PAH-CTD, PAH povezan sa bolestima vezivnog tkiva; PCA, analog prostaciklina; PDE5i fosfodiesteraza 5 inhibitor; PH, plućna hipertenzija; PRA, agonista prostaciklinskog receptora; s.c. subkutano; sGCs, solubilni gvanilat ciklaza stimulator; ^aKardiopulmonalni komorbiditeti su stanja povezana sa povišenim rizikom od dijasolne disfunkcije lijeve komore i uključuju gojaznost, hipertenziju, dijabetes melitus i koronarnu bolest srca; plućni komorbiditeti mogu uključivati znakove blage parenhimske bolesti pluća i često su udružene sa niskim DLCO (<45% od predviđene vrijednosti). ^bIntravenski epoprostenol ili i.v./s.c. treprostinil.

Tabela 5. Osnovni parametri za procjenu stepena rizika pacijenata sa plućnom hipertenzijom.

Determinante prognoze	Nizak rizik	Srednje-nizak rizik	Srednje-visok rizik	Visok rizik
Broj bodova	1	2	3	4
WHO-FC	I ili II _a	-	III	IV
6MWD, m	>440	320–440	165–319	<165
BNP ili NT-proBNP, ^a ng/L	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	>800 >1100

6MWD, 6-minutni test hoda; BNP, moždani natriuretski peptid; NT-proBNP, N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid; WHO-FC, Svjetska zdravstvena organizacija-funkcionalna klasa. Rizik se izračunava tako što se zbir svih ocjena podijeli sa brojem promjenljivih i zaokruži na sledeći cijeli broj. ^aWHO-FC I i II su dodijeljeni po 1 bod jer su obe povezane sa dobrim dugoročnim preživljavanjem.

| 5. TERAPIJA PLUĆNE HIPERTENZIJE

| 5.1. Opšte mjere

Zbrinjavanje pacijenata sa PAH-om zahtijeva sveobuhvatnu strategiju liječenja i multidisciplinarnu njegu. Uz primjenu PAH lijekova, opšte mjere (tabela 6) i njega u posebnim situacijama predstavljaju sastavni dio komponente optimalne njege pacijenata. U tom kontekstu, sistemske posljedice PH i desnostrane HF, koji često doprinosi opterećenju bolesti, treba na odgovarajući način lečiti.

Tabala 6. Preporuke za opšte mjere

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Opšte mjere		
Vježbanje pod nadzorom se preporučuje za pacijente sa PAH na medikamentnoj terapiji	I	A
Psihosocijalna podrška se preporučuje kod pacijenata sa PAH	I	C
Preporučuje se vakcinacija pacijenata sa PAH protiv SARS-CoV-2, influenze i Streptococcus pneumoniae	I	C
Diuretska terapija se preporučuje kod pacijenata sa PAH sa znacima popuštanja RV i zadržavanjem tečnosti	I	C
Dugotrajna oksigenoterapija se preporučuje kod pacijenata sa PAH čiji je parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi ≤ 8 kPa (60 mmHg) ^c	I	C
U prisustvu sideropenijske anemije, korekcija nivoa gvožđa se preporučuje kod pacijenata sa PAH	I	C
U odsustvu anemije, nadoknada gvožđa se može razmotriti kod pacijenata sa PAH i nedostatkom gvožđa	IIb	C

Antikoagulacija se generalno ne preporučuje kod pacijenata sa PAH, ali se može razmotriti na individualnom nivou	IIb	C
Upotreba ACEi, ARB, ARNI, SGLT-2i, beta-blokatora ili ivabradina se ne preporučuje kod pacijenata sa PAH osim ukoliko to ne zahtijevaju komorbiditeti (npr. visok krvni pritisak, koronarna bolest srca, lijeva HF, ili aritmije)	III	C

ACEi, inhibitor angiotensin-konvertujućeg enzima; ARB, blokator angiotenzinskih receptora; ARNI, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; HF, srčana slabost; PAH, plućna arterijska hipertenzija; PH, plućna hipertenzija; RV, desna komora; SARS-CoV-2, teški akutni respiratorni coronavirus-2; SGLT-2i, natrijum–glukoza kotransporter-2 inhibitor. *Klasa preporuke.^bNivo dokaza. ^cMjerenje u najmanje dva navrata.

| 5.1.1. Fizička aktivnost i rehabilitacija pod nadzorom

Smjernice ESC/ERS iz 2022. za dijagnozu i liječenje PH sugerirale su da pacijenti s PAH treba poticati da bude aktivan u granicama podnošljivih simptoma [25, 26]. Od tada postoje dodatne studije pokazalo je povoljan uticaj vežbanja na kapacitet vežbanja (6MWD) i kvalitet života. Veliko, randomizirano kontrolirano ispitivanje (RCT) u 11 centara u 10 evropskih zemalja, uključujući 116 pacijenti sa PAH/CTEPH na PAH lijekovima, pokazali su značajno poboljšanje u 6MWD od $34,1 \pm 8,3$ m, kvalitet života, WHO-FC i vršni VO₂ u poređenju sa standardom njegovom. Od većine studija uključeni pacijenti koji su bili stabilni na medicinskom liječenju, pacijenti sa PAH-om bi trebali biti tretirani sa najboljim standard farmakološkog liječenja i biti u stabilnom kliničkom stanju prije nego što krene na program rehabilitacije pod nadzorom. Uspostavljanje specijalizovanih programa rehabilitacije za pacijente sa PH bi dodatno poboljšao pristup pacijenata ovoj intervenciji.

| 5.1.2. Antikoagulantna terapija

Histopatološki uzorci iz pluća pacijenata sa PAH-om su pokazali in situ trombozu plućnih sudova. Pacijenti sa CHD ili PA aneurizme mogu razviti trombozu centralnih PA. Najveća dosadašnja analiza registra sugerisala je potencijalnu korist za preživljavanje povezanu s antikoagulacijom u pacijenata sa IPAH, ali ovaj nalaz nisu potvrdili drugi. Uprkos nedostatku dokaza, nema konsenzusa o upotrebi antikoagulansa, stoga je potrebno individualno donošenje odluka o uključivanju antikoagulantne terapije kod ove grupe bolesnika.

| 5.1.3. Diuretici

Desna HF je povezana sa sistemskim zadržavanjem tečnosti, smanjenim protokom

krvi u bubregu i aktivacijom renina-angiotenzin-aldosteronski sistem. Povećani pritisci punjenja na desnoj strani se prenose na bubrežne vene, povećanje intersticijalnog i tubulnog hidrostatskog pritiska unutar inkapsuliranog bubrega, što smanjuje neto brzina glomerularne filtracije i isporuka kisika. Izbjegavanje zadržavanja tekućine jedan je od ključnih ciljeva u liječenju pacijenata sa PH. Tri glavne klase diuretika – diuretici petlje, tiazidi i antagonisti mineralokortikoidnih receptora – se koriste kao monoterapija ili u kombinaciji, ovisno o kliničkim potrebama pacijenta i bubrezima funkcija. Bolesnike kojima je potrebna terapija diureticima treba savjetovati da redovno prate svoju tjelesnu težinu i potražiti savjet doktora u slučaju povećanja tjelesne težine. Medicinske sestre i ljekari primarne zdravstvene zaštite igraju vitalnu ulogu. Funkcija bubrega i elektroliti u serumu bi trebali treba redovno pratiti, a smanjenje intravaskularnog volumena se mora izbjegavati jer to može uzrokovati daljnje pad CO i sistemskog krvnog pritiska. Ljekari bi trebali imati na umu da zadržavanje tekućine i edem ne mora nužno signalizirati desnu HF, ali može biti i nuspojava terapije PAH.

| 5.1.4. Kiseonička terapija

Iako primjena kiseonika smanjuje PVR i poboljšava toleranciju na fizičku aktivnost kod pacijenata s PAH, nema podataka koji bi ukazivali na to da dugotrajna terapija kiseonikom ima trajne koristi na tok bolesti. . Može se razmotriti i ambulantni kiseonik kada postoje dokazi o simptomatskoj koristi i desaturaciji koja se može popraviti tokom vježbanja. Noćnu terapiju kiseonikom treba razmotriti u slučaju desaturacije bolesnika u snu.

| 5.1.5. Anemija i status gvožđa

Nedostatak gvožđa je čest kod pacijenata sa PAH i definisan je serumskim feritinom <100 $\mu\text{g/L}$, ili serumom feritin 100 – 299 $\mu\text{g/L}$ i zasićenost transferina $<20\%$ [329]. Kod pacijenata sa PAH, nedostatak gvožđa je povezan sa oštećenom funkcijom miokarda, pogoršani simptomi i povećan rizik od smrtnosti. Na osnovu ovih podataka vrši se redovno praćenje status gvožđa (serumsko gvožđe, feritin, zasićenje transferina, rastvorljivi transferinski receptori) se preporučuje u pacijenata sa PAH. Kod pacijenata sa teškom anemijom usled nedostatka gvožđa (Hgb <7 – 8 g/dL), i.v. preporučuje se suplementacija. Oralne formulacije željeza koje sadrže željezov (Fe²⁺) sulfat, željezni glukonat i željezov fumarat se često loše podnose, a efikasnost lijeka može biti oslabljena kod pacijenata sa PAH.

| 5.1.6. Vakcinacija

Kao opšta zdravstvena mjera, preporučuje se da se pacijenti sa PAH vakcinišu protiv gripa, Streptococcus pneumoniae i SARS-CoV-2.

| 5.1.7. Psihosocijalna podrška

Postavljanje i saopštavanje dijagnoze PH, ima značajan uticaj na psihološke, emocionalne i socijalne aspekte pacijenata i njihovih porodica. Depresija i anksioznost, ali i poremećaji prilagođavanja, imaju visoku prevalenciju kod pacijenata sa PAH. Plućna arterijska hipertenzija, takođe, ima ozbiljne reperkusije na radnu sposobnost i prihode. Empatična komunikacija i komunikacija puna nade neophodna je za doktore i medicinske sestre/tehničare koji brinu o pacijentima sa PAH. Svjesnost i znanje o bolesti i njenim mogućnostima liječenja osnažuje pacijente da se uključe u zajedničko djelovanje i odlučivanje. Adekvatni dijagnostički alati za skrining su ključ za identifikaciju pacijenata kojima je potrebna psihološka/psihijatrijska podrška, uključujući psihofarmakološke lijekove, ili socijalnu pomoć. Grupe za podršku pacijentima mogu imati važnu ulogu i pacijente treba savjetovati da im se pridruže. S obzirom na karakter PAH-a koji ograničava život, blagovremeno upućivanje u jedinice palijativnog zbrinjavanja, treba planirati u pravo vrijeme.

| 5.1.8. Pridržavanje tretmana

Pridržavanje medicinske terapije ključno je za uspješno liječenje PAH-a. Uopšteno, faktori koji utiču na pridržavanje odnose se na pacijente (npr. demografija, kognitivno oštećenje, polifarmacija, nuspojave/nuspojave, psihološko zdravlje, zdravstvena pismenost, razumijevanje pacijenta o razlozima liječenja i komorbiditeti), doktore (stručnost, svijest o smjernicama i multidisciplinarni timski pristup) i zdravstvenu njegu (podešavanje rada, pristup tretmanima i troškovi).

| 5.2. Specifična terapija plućne hipertenzije

Tokom protekle dvije decenije, odobrene su efikasne terapije za PAH od strane regulatornih odbora. U upotrebi je pet klasa lijekova (obuhvata 15 različitih jedinjenja ili puteva primjene) koji ciljaju na 3 glavna signalna puta trenutno odobrena za PAH, a to su: antagonisti endotelinskih receptora, inhibitori fosfodiesteraze tipa 5, rastvorljivi aktivatori gvanilat ciklaze, analozi prostaciklina i agonisti receptora prostaciklina.

Antagonisti endotelinskih receptora blokiraju endotelin-1, koji je moćan plućni vazokonstriktor. Inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 i rastvorljivi gvanilat aktivatori ciklaze ciljaju put azotnog oksida i povećavaju ciklični gvanozin monofosfat, koji je vazodilatatoran i antiproliferativan. Analozi prostaciklina i agonisti receptora prostaciklina povećavaju ciklični adenzin monofosfat, koji je antiproliferativan, vazodilatatorski i antitrombotički.

Lijekovi koji ciljaju na tri tradicionalna načina liječenja (azot oksid, endotelin i prostaciklin)

značajno su poboljšali funkcionalni kapacitet pacijenata sa PAH, mjeren 6-minutnim testom hodanja (6MWT) i smanjili vjerovatnoću kliničkog pogoršanja u poređenju sa placeboom kod pacijenata sa PAH.

Kombinovana terapija koja cilja i put azotnog oksida i put endotelina bila je povezana sa najvećom koristi u smislu produženja 6MWT, produženja vremena do kliničkog pogoršanja, smanjenja mortaliteta i NT-proBNP, u poređenju sa pojedinačnom terapijom usmjerenom na puteve azotnog oksida, endotelina ili prostaciklina.

Heterogenost liječenja prisutna je u smislu odabira ciljanog puta liječenja (azot oksid, endotelin i prostaciklin) prema komorbiditetima: meta analize su pokazale značajnu interakciju između puta liječenja i starosti pacijenata i dijabetesa za promjenu 6MWT, kao i između puta lečenja i starosti, hipertenzije i bolesti koronarnih arterija za ishode kliničkog pogoršanja.

Činjenica da je kombinovana terapija usmjerena na puteve azot-oksida i endotelina bila povezana sa najvećom kliničkom koristi od bilo koje druge terapije pojedinačnim putem, relevantna je za kliničku praksu i dalje podržava preporuku klase I koju su dale ESC/ERS Smjernice za dijagnozu i liječenje plućne hipertenzije iz 2022. godine za početno kombinovano liječenje pacijenata sa PAH niskog i srednjeg rizika. Prisutna heterogenost tretmana je takođe od velikog značaja, jer može pomoći kliničarima u zajedničkom donošenju odluka sa pacijentima kada se raspravlja o izboru medikamentozne terapije, a imajući u vidu i ograničenu dostupnost pojedinih lijekova u različitim zemljama. Potreban je oprez u tumačenju rezultata ispitivanja prostaciklinskog puta, subkutanom ili intravenskom upotrebom, s obzirom da uključena istorijska ispitivanja epoprostenola nisu imala sveobuhvatne podatke drugih ispitivanja i oni se trenutno koriste u kliničkoj praksi u većim dozama, uz bržu titraciju i u kombinaciji sa drugim terapijama.

5.2.1. Preporuke za inicijalnu oralnu kombinaciju lijekova za pacijente sa idiopatskom, nasljednom ili povezanom sa lijekovima plućnom arterijskom hipertenzijom bez kardiopulmonalnih komorbiditeta

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Preporučuje se inicijalna kombinacija terapije sa ambrisentanom i tadalafilom	I	B
Preporučuje se inicijalna kombinacija terapije sa macitentanom i tadalafilom	I	B

Inicijalna kombinacija terapije sa drugim ERA i PDE5i se treba razmotriti	IIa	B
Inicijalna kombinacija terapije sa macitentanom, tadalafilom i selexipagom se ne preporučuje	III	B
Dodavanje macitentana na PDE5i ili oralno/inhalacijom prostaciklinskih analoga se preporučuje za smanjenje rizika od morbiditeta i mortaliteta	I	B
Dodavanje selexipaga na ERA i/ili na PDE5i se preporučuje za smanjenje rizika od morbiditeta i mortaliteta	I	B
Dodavanje oralnog treprostinila na ERA ili PDE5i / riociquat monoterapiju se preporučuje za smanjenje rizika od morbiditeta i mortaliteta	I	B
Dodavanje sildenafilila na epoprostenol se preporučuje za poboljšanje tolerancije fizičkog opterećenja	I	B

ERA, antagonist endotelinskog receptora; PDE5i, fosfodiesteraza 5 inhibitor.^aKlasa preporuke.^bNivo dokaza.

5.2.2. Preporuke za plućnu hipertenziju udruženu sa bolešću lijevog srca

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Kod pacijenata sa LHD, preporučuje se optimizacija liječenja osnovnog stanja prije razmatranja procjene suspektne PH	I	A
RHC se preporučuje kod suspektne PH u pacijenata sa LHD, ako to pomaže u donošenju odluke	I	C
RHC se preporučuje kod pacijenata sa teškom trikuspidnom regurgitacijom sa ili bez LHD prije hirurške ili interventne popravke valvule	I	C
Za pacijente sa LHD i suspektnom PH sa karakteristikama teške prekapilarne komponente i/ili markerima RV disfunkcije, preporučuje se upućivanje u PH centre radi kompletnog dijagnostičkog ispitivanja	I	C
Kod pacijenata sa LHD i CpcPH sa teškom prekapilarnom komponentom (npr. PVR .5 WU), preporučuje se individualizovan pristup liječenju	I	C
Kada se pacijenti sa PH i multiplim riziko-faktorima za LHD, koji imaju normalan PAWP u mirovanju ali abnormalan odgovor na vježbanje ili opterećenje tečnošću, tretiraju sa PAH lijekovima, preporučuje se pažljivo praćenje	I	C

Kod pacijenata sa PH na RHC, granični PAWP (13–15 mmHg) i karakteristike HFpEF, dodatno testiranje sa vježbanjem ili opterećenjem tečnošću se može razmotriti da se otkrije postkapilarna PH	IIb	C
Lijekovi odobreni za PAH se ne preporučuju u PH-LHD ^c	III	A

CpcPH, kombinovana post- i prekapilarna PH; ERA, antagonist endotelinskog receptora; HF, srčana slabost; HFpEF, srčana slabost sa očuvanom ejakcionom frakcijom; HFrEF, srčana slabost sa redukovanom ejakcionom frakcijom; LHD, bolest lijevog srca; PAH, plućna arterijska hipertenzija; PAWP, plućni arterijski wedge pritisak; PDE5is, fosfodiesteraza 5 inhibitori; PH plućna hipertenzija; PH-LHD, plućna hipertenzija udružena sa bolešću lijevog srca; PVR, plućna vaskularna rezistencija; RHC, kateterizacija desnog srca; RV, desna komora; WU, Wood-ove jedinice. ^aKlasa preporuke. ^bNivo dokaza. ^cIdentifikovani su bezbjedonosni problemi kada su ERA korišteni kod pacijenata sa HF (HFpEF i HFrEF, sa ili bez PH) i kada je sildenafil korišten kod pacijenata sa perzistentnom PH nakon korekcije valvularne bolesti srca.

Ne može se dati nikakva preporuka za ili protiv upotrebe PDE5i kod pacijenata sa HFpEF i kombinovanom post- i prekapilarnom PH jer ne postoje dokazi za to dok se upotreba PDE5i kod pacijenata sa HFpEF i izolovanom postkapilarnom PH ne preporučuje.

5.2.3. Kriterijumi za transplantaciju pluća i stavljanje na listu kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom

Preporuke
Potencijalno prihvatljivi pacijenti za koje će LTx možda biti opcija u slučaju neuspjeha terapije
ESC/ERS srednje-visok ili visok rizik ili REVEAL rizik skor .7 na adekvatne PAH lijekove
Progresivna bolest ili skorija hospitalizacija zbog pogoršanja PAH
Potreba za i.v. ili s.c. terapijom prostaciklinom
Poznate ili suspektne visoko-rizične varijante kao što su PVOD ili PCH, sistemska skleroza, ili velike i progresivne aneurizme pulmonalne arterije
Znaci sekundarne jetrene ili bubrežne disfunkcije zbog PAH ili druge potencijalno životno-ugrožavajuće komplikacije, kao što su rekurentne hemoptizije
Stavljanje na listu
Pacijent je u potpunosti pregledan i pripremljen za transplantaciju
ESC/ERS visoki rizik ili REVEAL rizik skor .10 na adekvatne PAH lijekove, obično uključujući i.v. ili s.c. analoge prostaciklina
Progresivna hipoksemija, naročito kod pacijenata sa PVOD ili PCH

Progresivna, ali ne u krajnjoj fazi, jetrena ili bubrežna disfunkcija zbog PAH, ili životno-ugrožavajuće hemoptizije

ERS, Evropsko respiratorno udruženje; ESC, Evropsko udruženje kardiologa; i.v., intravenski; LTx, transplantacija pluća; PAH, plućna arterijska hipertenzija; PCH, plućna kapilarna hemangioma; PVOD, plućna veno-okluzivna bolest; s.c., subkutano.

| 5.2.4. Novi lijekovi u kliničkom razvoju

Plućna arterijska hipertenzija ostaje neizlječivo stanje sa visokom stopom mortaliteta, uprkos upotrebi PAH lijekova koji uglavnom ciljaju neravnotežu vazoaktivnih faktora. Novi agensi, koji su trenutno u fazi razvoja su ralinepag i sotatercept.

Ralinepag je oralno dostupan agonist prostaciklinskih receptora, koji je, u fazi 2 randomizovanog kliničkog ispitivanja (RCT) uključivao 61 pacijenta sa PAH, poboljšao plućnu vaskularnu rezistenciju (PVR) u poređenju sa placeboom nakon 22 nedelje terapije.

Sotatercept — fuzioni protein koji sadrži ekstracelularni domen regeneracije humanog aktivin receptora tipa IIA vezan za Fc domen humanog imunoglobulina G1 — djeluje kao selektivna zamka liganda za članove TGF- β superfamije radi uspostavljanja ravnoteže između ključnih pokretača PAH, BMPR-II signalizacije. U pretkliničkim studijama PAH-a, sotatercept je preokrenuo plućnu vaskularnu muskularizaciju i poboljšao pokazatelje insuficijencije srca. U fazi 2 RCT koja je uključivala 106 pacijenata sa PAH liječenih tokom 24 nedelje, subkutano sotatercept je smanjio PVR kod pacijenata koji su primali terapiju PAH u pozadini, a poboljšanja su primijećena i kod 6MVD i NT-proBNP. Prije godinu dana objavljeni su i rezultati faze 3 RCT na 323 pacijenta sa PAH na stabilnoj terapiji, a koja je pokazala poboljšanje tolerancije fizičkog napora, izraženo sa &MWT-om, kod pacijenata na terapiji sotaterceptom u odnosu na placebo.

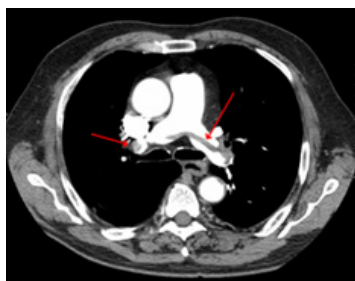
| 6. HRONIČNA TROMBOEMBOLIJSKA PLUĆNA HIPERTENZIJA (CTEPH)

Hronična tromboembolijska hipertenzija je vaskularna komplikacija akutne plućne tromboembolije koja je progresivnog toka i ozbiljno utiče na desnu polovinu srca. Javlja se kod 1.5% do 3.8% pacijenata sa jednom ili više epizoda plućne tromboembolije. Predstavlja podtip plućne hipertenzije koju karakteriše srednji pritisak u plućnoj arteriji ≥ 20 mHg nastao usljed prisustva opstruktivnog fibroznog tromboembolijskog materijala u plućnim arterijama.

Studije su pokazale povezanost CTEPH sa inflamatornim markerima (CRP, IL-10, matriks metaloroteinaza MMP-9, TNF) koji su dokazani kod ovih pacijenata, a takodje kod određenog broja pacijenata iz krvi i trombnih masa izolovan je *Staphylococcus aureus*. Zbog navedenog smatra se da inflamacija igra važnu ulogu u patogenezi CTEPH, dokcijeli proces uključuje progresivno remodelovanje rezidualnih tromba u fibrozni materijal sa mnoštvom kolagena, elastina, inflamatornih ćelija i kalcifikacija koje progresivno u obliku traka i mreža izazivaju stenoze i okluzije plućne vaskulature posljedično povećavajući naknadno opterećenje (afterload) desne komore. Vremenom kao odgovor na ove promjene, prvo dolazi do hipertrofije i dilatacije desne komore, a potom i do njene ishemije, nekroze i fibroze te razvoj i dijastolne i sistolne disfunkcije desne komore.

CTEPH se može javiti nekoliko mjeseci ili godina nakon akutne plućne tromboembolije koja može biti i asimptomatskog toka. Pacijent mora primiti antikoagulantu terapiju bar tri mjeseca nakon epizode plućne tromboembolije i prije postavljanja dijagnoze CTEPH. Kliničke manifestacije obuhvataju dispneju u naporu, slabu toleranciju napora a nekada i hemoptizije.

Dijagnostičku imidžing obradu treba započeti transtorakskom ehokardiografijom koja će nam pokazati uvećanje desnih srčanih šupljuna uz smanjenu kontraktilnost desne komore i povećanje sistolnog pritiska u njoj. Potom se preporučuje uraditi ventilaciono/perfuzionu scintigrafiju (slika 6.) da bismo dokazali neusklađene segmentne defekte.



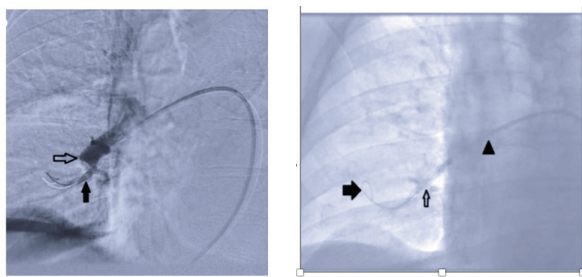
Slika 6. Prikaz CT nalaza kod plućne tromboembolije

U daljoj dijagnostičkoj obradi radi se desna kateterizacija srca kojom kod CTEPH nalazimo povećan srednji pritisak u plućnoj arteriji (PAP) iznad 20mmHg, plućni kapilarni wedge pritisak (PCWP) ≤ 15 mmHg i plućnu vaskularnu rezistenciju (PVR) > 2 WoodUnits

Invazivni plućni angiogram i CT plućni angiogram će pokazati trake, mreže, stenoze i okluzije koje opstruiraju plućnu vaskulaturu.

Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa, oralna antikoagulantna terapija kod pacijenata sa plućnom embolijom primjenom NOAK-a (rivaroksaban, apiksaban, dabigatran ili edoxaban) se preporučuje kao bolji izbor od antagonista vitamina K, izuzetak su pacijenti sa antifosfolidnim sindromom i pacijenti sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Antikoagulantna terapija 3 mjeseca i više se preporučuje za sve pacijente sa plućnom tromboembolijom. Ukoliko je PE uzrokovana major tranzitornim/reverzibilnim faktorom rizika (hirurgija sa opštom anestezijom koja traje > 30 min; pacijenti vezani za krevet u bolnici koji ustaju samo u toalet; trauma sa frakturama) ukidanje antikoagulantne terapije se preporučuje nakon 3 mjesec.



Slika 7. Pulmonarni angiogram prije i poslije balon plućne angioplastike

Pacijenti kod kojih se savjetuje produžetak antikoagulantne terapije preko 3 mjeseca su pacijenti bez identifikovanog faktora rizika za PE i pacijenti kod kojih je PE udružena sa perzistentnim faktorima rizika koji nisu antifosfolipini sindrom i minor tranzitornim i reverzibilnim faktorima (opšta anestezija < 30 min, upotreba oralnih kontraceptiva, trudnoća i puerperijum, povrede donjih ekstremiteta bez preloma uz ograničenu pokretljivost \geq 3 dana, dugi avionski letovi, inflamatorne bolesti crijeva, aktivne autoimune bolesti).

Oralna antikoagulantna terapija neodređene dužine trajanja se preporučuje za pacijente sa ponavljanim epizodama venskog tromboembolizma koja nije povezana sa major tranzitornim ili reverzibilnim faktorima rizika;

Oralna antikoagulantna terapija neodređene dužine trajanja se preporučuje i za pacijente sa antifosfolipidnim sindromom, ali isključivo antagonistima vitamina K.

Produžena oralna antikoagulantna terapija nakon PE kod pacijenta koji nemaju malignu bolest sa nižim dozama rivaroksabana (10 mg jednom dnevno) ili apiksabana (2.5 mg dva puta dnevno), može biti primijenjena nakon 6 mjeseci pune antikoagulantne terapije.

Za pacijente sa PE i malignitetom, produženo davanje antikoagulantne terapije (nakon prvih 6 mjeseci sa LMWH) treba da bude razmotreno do izlječenja maligniteta.

Liječenje ima za cilj umanjiti afterload desne komore. Enderterektomija plućne arterije se koristi kod pacijenata sa centralnim tipom CTEPH i pacijenata koji su kandidati za hiruršku intervenciju. Za više distalnu lokalizaciju bolesti u segmentnim i subsegmentnim granama (distalni tip CTEPH) može se primijeniti terapija Riociguatom i balon plućna angioplastika, koju izvodi interventi kardiolog ili radiolog.

6.1. Preporuke za skrining i poboljšano prepoznavanje plućne arterijske hipertenzije i hronične tromboembolijske plućne hipertenzije

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Sistemska skleroza		
Kod pacijenata sa SSC, preporučuje se jednom godišnje evaluacija rizika za PAH	I	B
Kod odraslih pacijenata sa SSC i trogodišnjim trajanjem bolesti, FVC \geq 40% i DLCO ,60%, DETECT algoritam se preporučuje za identifikaciju asimptomatskih pacijenata sa PAH	I	B

Kod pacijenata sa SSc, gdje nedostatak vazduha ostaje neobjašnjen nakon neinvazivnih ispitivanja, preporučuje se RHC da se isključi PAH	I	C
Procjena rizika za postojanje PAH koja se bazira na procjeni nedostatka vazduha, u kombinaciji sa ehokardiografijom ili PFT i BNP/NT-proBNP, treba se razmotriti kod pacijenata sa SSc	Ila	B
Politika procjene rizika za postojanje PAH se treba razmotriti u bolnicama u kojima se liječe pacijenti sa SSc	Ila	C
Kod simptomatskih pacijenata sa SSc, stresna ehokardiografija ili CPET, ili CMR se mogu razmotriti kao pomoć u odluci za izvođenje RHC	Ilb	C
Kod pacijenata sa CTD i karakteristikama preklapanja sa SSc, može se razmotriti jednom godišnje evaluacija rizika za PAH	Ilb	C
CTEPH/CTEPD		
Kod pacijenata sa perzistentnom ili novonastalom dispnejom ili ograničenjem vježbanja nakon PE, preporučuje se dalje dijagnostičko ispitivanje da se razmotri CTEPH/CTEPD	I	C
Za simptomatske pacijente sa neusklađenim defektima perfuzije pluća nakon 3 mjeseca antikoagulantne terapije za akutnu PE, preporučuje se upućivanje u PH/CTEPH centar nakon razmatranja nalaza ehokardiografije, BNP/NT-proBNP, i/ili CPET	I	C
Ostalo		
Savjetovanje u vezi sa rizikom za PAH i godišnji skrining se preporučuju kod osoba koje su pozitivne na testu za PAH-uzrokujuće mutacije i kod srodnika prvog koljena pacijenata sa HPAH	I	B
Kod pacijenata koji se upućuju na transplantaciju jetre, ehokardiografija se preporučuje kao skrining test za PH	I	C
Dalje testiranje (ehokardiografija, BNP/NT-proBNP, PFT, i/ili CPET) trebaju se razmotriti kod simptomatskih pacijenata sa CTD, portnom hipertenzijom, ili HIV-om radi skrininga za PAH	Ila	B

BNP, moždani natriuretski peptid; CMR, srčana magnetna rezonanca; CPET, kardiopulmonalni test opterećenja; CTD, bolest vezivnog tkiva; CTEPD, hronična tromboembolijska plućna bolest; CTEPH, hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; DLCO, difuzijski kapacitet pluća za ugljen-monoksid; FVC, forsirani vitalni kapacitet; HIV, virus humane imunodeficijencije; HPAH, nasljedna plućna arterijska hipertenzija; NT-proBNP, N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid; PAH, plućna arterijska hipertenzija; PE, plućna embolija; PFT, plućni funkcionalni test; PH, plućna hipertenzija; RHC, kateterizacija desnog srca; SSc, sistemska skleroza. ^aKlasa preporuke. ^bNivo dokaza.

| 7. DOBRO JE ZNATI

Postavljanje i saopštavanje dijagnoze PH, ima značajan uticaj na psihološke, emocionalne i socijalne aspekte pacijenata i njihovih porodica

Depresija i anksioznost ali i poremećaji prilagođavanja imaju visoku prevalencu kod pacijenata sa PH

Empatična komunikacija neophodna je za zdravstvene profesionalce koji brinu o pacijentima sa PH

Svjesnost i znanje o bolesti i njenim mogućnostima liječenja osnažuje pacijente da se uključe u zajedničko djelovanje i odlučivanje

Grupe za podršku mogu imati važnu ulogu i pacijente treba savjetovati da im se pridruže

| 8. KLASIFIKACIJA PREPORUKA

Pri pretrazi literature korištene su elektronske baze podataka i štampani materijali relevantni za specifičnu oblast kojom se vodič bavi. Stepen dokaza i nivo preporuke dati u kliničkim vodičima zasnivaju se na sledećim kriterijumima:

Stepen dokaza:

Ia: Meta-analize, sistematski pregledi randomiziranih studija.

Ib: Randomizirane kontrolisane studije (najmanje jedna).

IIa: Sistematski pregledi kohortnih studija.

IIb: Dobro dizajnirana kohortna studija i lošije dizajnirana randomizirana studija.

IIIa: Sistematski pregledi "case control" studija.

IIIb: Dobro dizajnirana "case control" studija, "correlation" studija.

IV: Studije slučaja ("case-series") i loše dizajnirane opservacione studije.

V: Ekspertska mišljenja.

Nivo preporuka:

Nivo preporuke	Na osnovu stepena dokaza	Obrazloženje
A	Ia i Ib	Zahtijeva bar jednu randomiziranu kontrolisanu studiju kao dio literature koja obrađuje određeno područje.
B	IIa, IIb i III	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja
C	IV i V	Preporuka uprkos nedostatku direktno primjenljivih kliničkih studija dobrog kvaliteta.

| 9. LITERATURA

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 Apr 17;44(15):1312. doi: 10.1093/eurheartj/ehad005. PMID: 36017548.
2. Moutchia J, McClelland RL, Al-Naamani N, et al. Pulmonary arterial hypertension treatment: an individual participant data network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2024 Jun 1;45(21):1937-1952. doi: 10.1093/eurheartj/ehae049. PMID: 38416633; PMCID: PMC11143388.
3. Torres F, Farber H, Ristic A, McLaughlin V, et al. Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy: results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2019 Oct 10;54(4):1901030. doi: 10.1183/13993003.01030-2019. Erratum in: *Eur Respir J*. 2024 Apr 18;63(4):1951030. doi: 10.1183/13993003.51030-2019. PMID: 31391223.
4. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, yet al; PULSAR Trial Investigators. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1204-1215. doi: 10.1056/NEJMoa2024277. PMID: 33789009.
5. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al; STELLAR Trial Investigators. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1478-1490. doi: 10.1056/NEJMoa2213558. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36877098.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, 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; 46: 903–975.

7. Galìè N, Humbert M, Vachier JL, 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 Heart J* 2016; 37: 67–119.
8. Montani D, Girerd B, Jais X, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2020; 58: 2004229.
9. Galìè N, Saia F, Palazzini M, et al. Left main coronary artery compression in patients with pulmonary arterial hypertension and angina. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2808–2817.
10. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42–D50.
11. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1028–1035.
12. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57: 473–476.
13. Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, et al. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation* 2013; 127: 882–890.
14. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med* 2022; in press [[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00097-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00097-2)].
15. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, et al. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 441–449.
16. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired pulmonary diffusion in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 490–498.
17. Olsson KM, Fuge J, Meyer K, et al. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700354.
18. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and

- treatment responses. *Eur Respir J* 2013; 42: 1575–1585.
19. Melot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. *Compr Physiol* 2011; 1: 593–619.
 20. Harbaum L, Fuge J, Kamp JC, et al. Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2020; 318: 131–137.
 21. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 2013; 143: 47–55.
 22. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of
 23. Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of
 24. Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713.
 25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European
 26. Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–270.
 27. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 1301–1310.
 28. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801915.
 29. Pfeuffer E, Krannich H, Halank M, et al. Anxiety, depression, and health-related QOL in patients diagnosed with PAH or CTEPH. *Lung* 2017; 195: 759–768.
 30. Zhou X, Shi H, Yang Y, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a Chinese survey. *Exp Ther Med* 2020; 19: 3124–3132.
 31. Anand V, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Inpatient palliative care use in patients with pulmonary arterial hypertension: temporal trends, predictors, and outcomes. *Chest* 2020; 158: 2568–2578.

