

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЈА

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при пулмонална хипертензија.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при пулмонална хипертензија е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при пулмонална хипертензија по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2517/1

27 февруари 2015 година

Скопје

МИНИСТЕР

Никола Тодоров

ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЈА

МЗД Упатство
2009

- Дефиниција
- Клиничка класификација на пулмоналната хипертензија
- Патологија на пулмоналната хипертензија
- Патобиологија на пулмоналната хипертензија
- Генетика, епидемиологија и ризик фактори за пулмонална хипертензија
- Пулмонална артериска хипертензија (група 1)
- Пулмонална вено-оклузивна болест и пулмонална капиларна хемангиоматоза
- Пулмонална хипертензија како резултат на болест на левото срце (група 2)
- Пулмонална хипертензија како резултат на белодробна болест и/или хипоксија
- Хронична тромо-емболиска пулмонална хипертензија
- Алгоритам 1

ДЕФИНИЦИЈА

Пулмоналната хипертензија (ПХ) е хемодинамска и патофизиолошка состојба, дефинирана како зголемување на средниот пулмонален артериски притисок (ПАП) $\geq 25\text{mmHg}$ во мир, проценето со десносрцева катетеризација. Пулмоналната хипертензија може да се најде кај различни клинички состојби. Нормалниот среден ПАП во мир е $14\pm 3\text{ mmHg}$, со горна граница околу 20mmHg . Значењето на средниот ПАП помеѓу 20 и 24 mmHg останува нејасно.

Дефинирањето на пулмоналната хипертензија со среден ПАП $> 30\text{mmHg}$ при напор, одредено со десносрцева катетеризација нема поддршка од публикувани студии, така што здрави индивидуи можат да постигнат многу повисоки вредности.

Врз основа на неколку параметри, како што се: пулмоналниот капиларен притисок (Pulmonary Wedge Pressure- ПКП), пулмоналната васкуларна резистенција (ПВР) и ударниот волумен на срцето (УВС) поставена е хемодинамската дефиниција на пулмоналната хипертензија (Табела 1).

Табела 1. Хемодинамска дефиниција за пулмонална хипертензија

Дефиниција	Карактеристики	Клинички групи
Пулмонална хипертензија	Среден ПАП $\geq 25\text{mmHg}$	Сите
Прекипаларна ПХ	Среден ПАП $\geq 25\text{mmHg}$ ПКП $\leq 15\text{mmHg}$ УВС нормален или редуциран	1. Пулмонална артериска хипертензија 3. ПХ како последица на белодробна болест 4. Хронична тромбоемболична ПХ 5. ПХ со нејасни или мултифакториелни механизми
Посткипаларна ПХ	Среден ПАП $\geq 25\text{mmHg}$ PWP $> 15\text{mmHg}$ УВС нормален или редуциран	2. ПХ како последица на болести на левото срце
Пасивна	*ТГП $\leq 12\text{ mmHg}$	
Рестриктивна (надвор од пропорциите)	*ТГП $> 12\text{ mmHg}$	

*ТГП (транспулмонален притисочен градиент)

Прекапиларната ПХ ги вклучува клиничките групи 1, 3, 4 и 5, додека посткапиларната пулмонална хипертензија ја вклучува клиничката група 2.

КЛИНИЧКА КЛАСИФИКАЦИЈА НА ПУЛМОНАЛНАТА ХИПЕРТЕНЗИЈА

Новата клиничка класификација на пулмоналната хипертензија е произлезена од состанокот, одржан во 2008 година во Dana Point, California.

Табела број 2. Клиничка класификација на пулмоналната хипертензија

<p>1. Пулмонална артериска хипертензија (ПАХ)</p> <ul style="list-style-type: none">1.1 Идиопатска (ИПАХ)1.2 Херeditарна<ul style="list-style-type: none">1.2.1 БМПР2*1.2.2 АЛК1**, ендоглин (со или без херeditарна хеморагична телеангиектазија)1.2.3 Непозната1.3 Индуцирана со лекови и токсини1.4 Асоцирана со (АПАХ)<ul style="list-style-type: none">1.4.1 Болести на врзното ткиво1.4.2 ХИВ инфекција1.4.3 Портална хипертензија1.4.4 Конгенитални срцеви болести1.4.5 Шистосомијаза1.4.6 Хронична хемолитичка анемија1.5 Перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденчиња <hr/> <p>1' Пулмонална венооколкузивна болест и/или пулмонална капиларна хемангиоматоза</p>
<p>2. Пулмонална хипертензија како резултат на левострана срцева болест</p> <ul style="list-style-type: none">2.1 Систолна дисфункција2.2 Дијастолна дисфункција2.3 Валвуларни болести
<p>3. Пулмонална хипертензија како резултат на белодробни болести и/или хипоксија</p> <ul style="list-style-type: none">3.1 Хронична опструктивна белодробна болест3.2 Интрестициелни белодробни болести3.3 Други белодробни болести од мешан опструктивен и рестриктивен тип3.4 Нарушувања на дишењето за време на сон3.5 Алевеоларни хиповентилациони нарушувања3.6 Хронично изложување на голема надморска висина3.7 Абнормалности во развојот
<p>4. Хронична тромбоемболиска пулмонална хипертензија</p>
<p>5. Пулмонална хипертензија со нејасни или мултифакториелни механизми</p> <ul style="list-style-type: none">5.1 Хематолошки нарушувања, миелопролиферативни болести, спленектомија5.2 Системски болести, саркоидоза, пулмонална форма на болеста на Лангерхансовите клетки, хистиоцитоза, неурофиброматоза, васкулитис5.3 Метаболни нарушувања, тироидни нарушувања5.4 Друго: туморска опструкција, фиброзирачки медијастинитис, хронична бубрежна болест на дијализа
<p>*BMPR2 – bone morphogenetic protein receptor, type 2. **ALK-1 – активен рецептор-like kinase 1 gene.</p>

- Група 1.** Терминот фамилијарна ПАХ е заменет со терминот херeditарна ПАХ, затоа што специфични генски мутации се идентификувани само кај спорадични случаи, без фамилијарна историја. Херeditарните форми на ПАХ ги вклучуваат во себе: а) клинички спорадичната идиопатска ПАХ (иПАХ) кај која има гаметни мутации и б) клинички фамилијарните случаи со или без идентификувани гаметни мутации. За овој тип на херeditарна ПАХ не е неопходно генетско тестирање, затоа што тоа не влијае на клиничкиот пристап. Асоцираната пулмонална артериска хипертензија (АПАХ) вклучува состојби кои имаат слична клиничка манифестација како ИПАХ со идентичен патохистолошки наод. На АПАХ отпаѓаат околу половина од пациентите со пулмонална хипертензија кои се следат во специјализираните центри. Шистосомијазата е вклучена во групата која дава АПАХ. Механизмот на шистосомијазата е веројатно мултифакторијален и вклучува портална хипертензија и локална васкуларна воспалителна реакција од јајцата на шистосомите. Хроничната хемолитичка анемија како таласемија, вродена сфероцитоза, стоматоцитоза и микроангиопатската хемолитичка анемија може да доведат до ПАХ, која е класифицирана како АПАХ. Механизмот на настанување на ПАХ кај хронична хемолиза е во однос со високата стапка на потрошувачка на нитрик оксид, кое води до резистенција на нитрик-оксидната биоактивност. Класификацијата на конгениталните срцеви болести кои доведуваат до пулмонална хипертензија ги вклучува клиничките (табела 3) и анатомско-патофизиолошките карактеристики (табела 4).

Табела број 3. Клиничка класификација на конгениталните, системско-пулмоналните шантови, асоцирани со пулмонална артериска хипертензија

<p>А. Eisenmenger-ов синдром Eisenmenger-овиот синдром ги вклучува сите системско-пулмонални шантови кои се последица на големи дефекти и кои доведуваат до изразено зголемување на пулмоналната васкуларна резистенција (ПВР) и до реверзен (пулмонално-системски шант), или двонасочен шант. Присутна е цијаноза, еритроцитоза и засегање на мултипли органи.</p>
<p>Б. Пулмонална артериска хипертензија, асоцирана со системско-пулмонални шантови Кај овие пациенти, со умерени до големи дефекти, зголемувањето на ПВР е благо до умерено, системско-пулмоналниот шант е сè уште присутен и не постои цијаноза во мир.</p>
<p>В. Пулмоналната артериска хипертензија со мали дефекти Кај случаите со мали дефекти (вентрикуларен септален дефект < 1cm и атријален септален дефект < 2cm на ефективен дијаметар одреден со ехокардиографија) клиничката слика е многу слична на идиопатската ПАХ.</p>
<p>Г. Пулмонална артериска хипертензија по корективна кардиохируршка интервенција Во овие случаи, конгениталните срцеви болести се корегирани, но ПАХ е или сè уште присутна веднаш по интервенцијата, или се има вратено по неколку месеци или години по оперативниот зафат во отсуство на значајни постоперативни резидуални лезии или дефекти кои потекнуваат како секвела од претходната хирургија.</p>

Табела број 4. Анатомско - патофизиолошка класификација на конгениталните системско-пулмонални шантови, асоцирани со пулмонална артериска хипертензија.

<p>1. Тип</p> <p>1.1 Едноставни пре-трикуспидни шантови</p> <p>1.1.1 Атријален спетален дефект (АСД)</p> <p>1.1.1.1 Остиум секундум</p> <p>1.1.1.2 Sinus venosus</p> <p>1.1.1.3 Остиум примум</p> <p>1.1.2 Тотални или парцијални неопструктивни, аномално пулмоналното венско враќање</p> <p>1.2 Едноставни посттрикуспидни шантови</p> <p>1.2.1 Вентрикуларен септален дефект (ВСД)</p> <p>1.2.2 Отворен ductus arteriosus</p> <p>1.3 Комбинирани шантови</p> <p>1.4 Комплексни конгенитални срцеви болести</p> <p>1.4.1 Комплетен атрио-вентрикуларен септален дефект</p> <p>1.4.2 Truncus arteriosus</p> <p>1.4.3 Единствена комора со неопструиран пулмонален крвен проток</p> <p>1.4.4 Транспозиција на големите артерии со ВСД (без пулмонална стеноза) и/или отворен ductus arteriosus</p> <p>1.4.5 Друго</p>
<p>2. Димензии</p> <p>2.1 Хемодинамски (одредување на Qp/Qs)</p> <p>2.1.1 Рестриктивен (притисочен градиент преку дефектот)</p> <p>2.1.2 Нерестриктивен</p> <p>2.2 Анатомски</p> <p>2.2.1 Мал до умерен (АСД < 2,0 cm и ВСД ≤ 1,0 cm)</p> <p>2.2.2 Голем (АСД > 2,0 cm и ВСД > 1,0 cm)</p>
<p>3. Насока на шантот</p> <p>3.1 Предоминантно системско-пулмонален</p> <p>3.2 Предоминантно пулмонално-системски</p> <p>3.3 Двонасочен</p>
<p>4. Асоцирани кардијални и екстракардијални шантови</p>
<p>5. Статус на репарација</p> <p>5.1 Неорепарабилен</p> <p>5.2 Палијативно (тип на операција и возраста на оперативниот зафат)</p> <p>5.3 Репариран (тип на операција и возраста на оперативниот зафат)</p>

- **Група 1'.** Пулмонална венооклузивна болест и пулмонална капиларна хемангиоматоза се болести кои се тешки за класификација, бидејќи имаат карактеристики, слични на ИПАХ, но покажуваат и извесни разлики. Класифицирани се како посебна подгрупа 1'.
- **Група 2.** ПХ како последица на болест на левото срце и Група 3 пулмонална хипертензија како последица на белодробна болест и хипоксија.
- **Група 4.** Хронична тромбоембличка пулмонална хипертензија (ХТЕПХ).
- **Група 5.** ПХ со нејасни и/или мултифакториелни механизми.

ПАТОЛОГИЈА НА ПУЛМОНАЛНАТА ХИПЕРТЕНЗИЈА

Различните клинички групи се карактеризираат со различни патолошки карактеристики.

Група 1. Пулмонална артериска хипертензија (ПАХ). Патолошките лезии ги зафаќаат дисталните пулмонални артерии (<500µm дијаметар). Се карактеризираат со медијална хипертрофија, имтимални пролиферативни и фибротични промени (концентрични,

ексцентрични), задебелување на адвентицијата со умерени периваскуларни инфилтрати, комплексни лезии и тромботични лезии. Пулмоналните вени не се зафатени.

Група 1'. Пулмоналната вено-оклузивна болест ги опфаќа септалните вени и пресепталните венули со оклузивни фибротични лезии, венозна мускуларизација, често со капиларна пролиферација, белодробен едем, окултни алвероларни хеморагии, лимфатична дилатација и зголемување на лимфните јазли и инфламаторни инфилтрати. Дисталните пулмонални артерии се зафатени од медијална хипертрофија, интимална фиброза и комплексни лезии.

Група 2. Пулмонална хипертензија заради левострани срцеви заболувања. Патолошките промени во оваа група се карактеризираат со зголемени и задебелени пулмонални вени, пулмонална капиларна дилатација, интерстициелен едем, алвеоларни хеморагии и зголемување на лимфните садови и лимфните јазли. Дисталните пулмонални артерии можат да бидат зафатени со медијална хипертрофија и интимална фиброза.

Група 3. Пулмонална хипертензија заради белодробни заболувања и/или хипоксија. Патолошките промени вклучуваат медијална хипертрофија и интимална опструктивна пролиферација на дисталните пулмонални артерии, можат да бидат присутни деструкции на васкуларното корито и емфизем на фибротичните области.

Група 4. Хронична тромбо-емболична пулмонална хипертензија. Патолошките промени се карактеризираат со организирани тромби, цврсто прикачени на медијата на пулмоналните артерии, заменувајќи ја интимата. Тие можат комплетно да го оклудираат луменот. Во областите кои не се оклудирани може да се развие пулмонална артериопатија како кај ПАХ (вклучувајќи и плексиформни лезии).

Група 5. Пулмонална хипертензија со нејасна и/или мултифакторијални механизми. Во оваа група се јавуваат различни патолошки слики, каде етиологијата е нејасна или мултифакторијална.

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА НА ПУЛМОНАЛНАТА ХИПЕРТЕНЗИЈА

Различните клинички групи се карактеризираат и со различни патобиолошки карактеристики.

Група 1. ПАХ: Точниот процес кој ги иницира патолошките промени кај ПАХ не е познат. ПАХ има мултифакториелна патобиологија која вклучува различни патишта и клетки. Зголемената ПВР е поврзана со различни механизми, вклучувајќи вазоконстрикција, пролиферативно и опструктивно ремоделирање на сидовите на пулмоналните крвни садови, инфламација и тромбоза. Екссесивната вазоконстрикција е поврзана со ендотелијалната дисфункција. Ендотелијалната дисфункција води до хронично нарушена продукција на вазодилаторни и антипролиферативни агенси, како азотен моноксид и простаглицин. Редуцирани плазма нивоа и на други вазодилаторни и антипролиферативни супстанции исто така постојат. Многу од овие абнормалности доведуваат до зголемен васкуларен тонус и васкуларно ремоделирање со пролиферативни промени, кои ги вклучуваат ендотелијалните и мазните мускулни клетки, како и фибробластите. Во адвентицијата има зголемена продукција на екстрацелуларен матрикс, вклучувајќи и колаген, еластин, фибронектин и тенасцин. Инфламаторните клетки и тромбоцитите исто така имаат важна улога кај ПАХ. Кај пациентите со ПАХ има протромботични абнормалности, а тромби се присутни и во малите дистални пулмонални артерии и во проксималните еластични пулмонални артерии.

Група 2. Механизмите за зголемување на ПАП во оваа група се мултипли и вклучуваат пасивна ретроградна трансмисија на покачениот притисок (посткапиларна пасивна ПХ). Во овие случаи транспулмоналниот притисочен градиент (ТПГ) (ТПГ= средниот притисок во артерија пулмоналис (ср.ПАП) минус капиларниот њедге притисок (PWP)) и ПВР се со нормални вредности. Во други случаи, покачувањето на ПАП е поголемо отколку тоа на PWP (зголемен ТПГ), а зголемување на ПВР исто така може да се добие (посткапиларна реактивна или таканаречена надвор од пропорциите ПХ). Покачувањето на ПВР е последица на зголемениот вазомоторен тонус на пулмоналните артерии и/или на структурното, опструктивно ремоделирање на пулмоналните артерии. Зголемениот вазомоторен тонус е реверзибилен при акутното фармаколошко тестирање, за разлика од направените структурно-опструктивни промени. Кои фактори водат до реактивна (надвор од пропорциите) ПХ и зошто

некои пациенти развиваат акутна реверзибилна, или фиксирана опструктивна компонента, или и двете, не е познато.

Група 3. Патобиолошките и патофизиолошките механизми кај оваа група се мултипли и вклучуваат хипоксична вазоконстрикција, механички стрес од хиперинфлацијата, губиток на капилари, инфламација и токсични ефекти од чаdot од цигарите.

Група 4. Акутните емболични маси, кои подоцна подлежат на фиброза, водат до механичка опструкција на пулмоналните артерии. Пулмоналниот тромбоемболизам или ин ситу тромбозата е иницирана или поттикната од абнормалности во коагулационата каскада, ендотелните клетки или тромбоцитите. Во многу случаи останува нејасно дали тромбозата и тромбоцитната дисфункција се причина или последица на болеста. Инфламаторни инфилтрати често се регистрираат во пулмоналната ендаректомија. Не се регистрирани абнормалности во фибринолизата.

Група 5. Во оваа група патобиологијата е нејасна и мултифакториелна.

ГЕНЕТИКА, ЕПИДЕМИЛОГИЈА И РИЗИК ФАКТОРИ ЗА ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЈА

- **Група 1.** ПАХ: Проценката за најмалата преваленца на ПАХ и ИПАХ е 15 случаи или 5.9 случаи на милион жители, соодветно. Процентата најмала инциденца на ПАХ е 2.4 случаи/милион возрасни жители/годишно. Поновите податоци укажуваат дека преваленцата на ПАХ во Европа е 15-20 лица на милион жители. Во Францускиот регистар 39.2% од пациентите биле со ИПАХ а 3.9% имале фамилијарна историја за ПАХ. Во подгрупата со АПАХ, 15.3% имале болести на врзното ткиво (главно системска склероза), 11.3% имале хронична срцева болест, 10.4% имале портална хипертензија, 9.5% имале анорексиген асоцирана ПАХ и 6.2% имале ХИВ инфекција. ИПАХ се јавува спорадично без постоење на фамилијарна предиспозиција или тригер фактори. Кога има фамилијарна анамнеза за ПАХ во 70% од случаите се работи за гаметна мутација на генот во коскениот морфоген протеин 2 рецептор (боне морпхогенетиц протеин рецептор 2). Мутации на истиот ген се откриваат и кај 11-40% од спорадичните случаи и оваа мутација е главен генетски предиспонирачки фактор.
- Откриени се поголем број на ризик фактори кои имаат улога во развојот на ПАХ. Ризик факторите се класифицирани во 4 групи: дефинитивни, веројатни, можни кои предизвикуваат ПАХ и не предизвикуваат ПАХ. Дефинитивно - потврдени во епидемиолошка студија или во голема, мултицентрична епидемиолошка студија кои укажуваат на клиничка состојба, поврзана со лек и пулмонална хипертензија. Веројатна - асоцијација утврдена во голема централна, контролирана студија, или мултипли серии кои покажале асоцијација. Можна - асоцијација може да се очекува ако се работи, на пр., за лекови со сличен механизам на дејство, како оние од групата дефинитивни или најверојатни. Не е утврдена поврзаност со ПАХ - суспектниот фактор е проучен во епидемиолошка студија и не е најдена поврзаност.

Табела 1. Новопроценет ризик за ПАХ од лекови и токсини

Дефинитивни - Aminorex - Fenfluramine - Dexfenfluramine - Токсично масло од семе од репка - Benfluorex	Можни - Кокаин - Phenylpropanolamine - St. Johns Worth - Хемотерапевтски агенси - Селективни инхибитори на серотонин reuptake - Перголиде
Најверојатни - Амфетамини - L-tryptophan - Метамфетамини	Не е утврдена поврзаност со ПАХ - Орални контрацептиви - Естроген - Пушење цигари

Другите ризик фактори и состојби се дадени во Табела 2.

- **Група 2** - ПХ како резултат на левострана срцева болест. Преваленцата на ПХ кај пациентите со хронична срцева слабост се зголемува со прогресија на функционалната класа на срцевата слабост. Повеќе од 60% од пациентите со тешка систолна левовентрикуларна дисфункција и повеќе од 70% од пациентите со изолирана дијастолна левовентрикуларна дисфункција може да имаат пулмонална хипертензија. Кај валвуларните болести на левото срце, преваленцата на пулмоналната хипертензија расте паралелно со тежината на срцевата маана. ПХ може да се најде кај скоро сите пациенти со тешка, симптоматска, митрална валвуларна болест и кај повеќе од 65% од оние со симптоматска аортна стеноза.
- **Група 3** - Пулмонална хипертензија како резултат на белодробна болест и/или хипоксемија. Врз основа на објавени студии, инциденцата на сигнификантната ПХ кај лица со хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ), со најмалку една хоспитализација поради респираторна инсуфициенција, е 20%. Кај напреднат стадиум на ХОББ, ПХ има висока преваленца (>50%), иако таа е од со поблага изразеност. Кај интерстицијалните белодробни болести преваленцата на ПХ е 32-39%. Комбинацијата на белодробна фиброза со емфизем е асоцирана со повисока преваленца на ПХ.
- **Група 4** - Хронична тромбоемболиска пулмонална хипертензија (ХТЕПХ). Повеќето експерти веруваат дека вистинската инциденца на ХТЕПХ по акутна пулмонална емболија е 0.5-2%. Некои понови истражувања укажуваат дека таа достигнува и до 3.8%. ХТЕПХ може да се најде и кај лица кои немале претходни епизоди на длабока венска тромбоза или акутна пулмонална емболија.
- **Група 5** - Пулмонална хипертензија со нејасни/мултифакториелни механизми. Поради хетерогеноста на групата не е можно утврдување на генетиката, епидемиологијата и на ризик факторите.

ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИСКА ХИПЕРТЕНЗИЈА (група 1)

Пулмоналната артериска хипертензија (ПАХ) претставува тип на пулмонална хипертензија, кај која во последната декада е постигнат најголем напредок во разбирањето на болеста и во нејзиниот третман. Кај овој тип на пулмонална хипертензија, самата пулмонална хипертензија е сржта на клиничките проблеми. Овој тип на хипертензија може да се третира со специфична медикаментозна терапија. Таа во себе опфаќа повеќе хетерогени состојби (Табела број 2). Зголемувањето на пулмоналната васкуларна резистенција (ПВР) доведува до оптоварување на ДВ, хипертрофија, дилатација и евентуално десно-срцева слабост и смрт.

Дијагноза. Процесот на евалуација на пациентите со суспектна ПАХ опфаќа серија на испитувања, со цел да се потврди дијагнозата, да се утврди клиничката група на пулмоналната хипертензија, да се утврди специфичната етиологија и да се утврдат функционалните и хемодинамските нарушувања.

Дијагнозата на ПАХ, а особено на идиопатската ПАХ (ИПАХ), се поставува по пат на исклучување (види алгоритам). Алгоритамот за дијагноза може да послужи како стартна точка во дијагностицирањето на кој било случај на суспектна ПХ. (Алгоритам 1. Поставување на дијагноза на ПА).

Клиничка презентација Симптомите на ПАХ се неспецифични и вклучуваат: тешко дишење, замор, слабост, ангина, синкопа и абдоминална дистензија при физичка активност. Симптоми во мир се јавуваат само кај многу напреднати случаи. Физикалните знаци на ПАХ се нагласена белодробна компонента на вториот срцев тон, пансистолан шум на трикуспидна регургитација, дијастолан шум на пулмонална инсуфициенција и десен вентрикуларен трет тон. Во понапреднатите стадиуми се сретнува југуларна венска дистензија, хепатомегалија, периферни едеми, асцит и ладни екстремитети. Аускултацијата на белите дробови е обично нормална. Физикалниот преглед може да упати и на основната дијагноза која довела до ПАХ. При заболување на белите дробови може да има промени при аускултацијата, при црнодробна болест може да има спајдер невуси, тестикуларна атрофија и палмарен еритем.

ЕКГ промени кои можат да се јават кај пациенти со ПАХ се знаци за десно-вентрикуларна хипертрофија, дилатација на десната преткомора. Знаци за десно-вентрикуларна хипертрофија се присутни кај 87% од пациентите, а девијација на оската во десно кај 79% од пациентите со И ПАХ. Отсуството на овие промени не го исклучува постоењето на ПХ. ЕКГ-то има ниска сензитивност (55%) и ниска специфичност (70%). Вентрикуларните аритмии се ретки. Суправентрикуларните можат да се јават во понапреднати случаи, особено атријалниот флатер, кој секогаш доведува до клиничко влошување.

РТГ на граден кош. Во 90% од пациентите со И ПАХ има абнормален наод на РТГ на градниот кош. На РТГ има наод на дилатација на пулмоналната артерија во контраст со губењето на периферните крвни садови. Во понапреднати случаи има дилатација и на десната преткомора и на десната комора. На РТГ може да се утврди дали постои основно белодробно заболување и знаци за заболување на левото срце. Абнормалностите на РТГ не корелираат со тежината на болеста.

Функционални белодробни тестови и гасни анализи ќе го утврдат степенот на основното белодробно заболување. Пациентите со ПАХ обично имаат зголемен капацитет за дифузија на јаглерод моноксид и лесна до умерена редукција на белодробните волумени. Артерискиот кислороден притисок е нормален или лесно намален во мир, а притисокот на јаглерод моноксид е намален поради алвеоларна хипервентилација. При ХОББ има промени кои се типични за оваа болест.

Ехокардиографија. Трансторакалната ехокардиографија овозможува одредување на неколку параметри, меѓу кои и ПАП и треба да се изведува секогаш кога постои сомневање на пумонална хипертензија. Одредувањето на ПАП се врши преку одредување на брзината на трикуспидната регургитација (4 x брзината на трикуспидната регургитација). Се користи симплифицираната Бернулиева равенка, земајќи го предвид и десно-атријалниот притисок, за кој, вообичаено, се зема вредноста 5-10mmHg. Кога е тешко да се одреди брзината на трикуспидната регургитација, може да се користи контрастна ехокардиографија која го засилува Доплер сигналот. Теоретски, пресметувањето на средниот ПАП е по равенката: $\text{среден ПАП} = 0.61 \times \text{систолен притисок на ПА} + 2\text{mmHg}$. Нормално средниот ПАП $\geq 25\text{mmHg}$. Кај пациенти со тешка пулмонална регургитација употребата на проста Бернулиева равенка го потценува систолниот притисок на ПА. Исто така, чести се и преценувања на овој притисок за околу 10mmHg. Одредувањето на ПАП со трансторакална ехокардиографија не е соодветно за скрининг на лесна, асимптоматска ПХ.

При одредувањето на пулмоналната хипертензија со Доплер ехокардиографија треба да се земат предвид и други варијабли, како брзина на пулмоналната регургитација, димензиите на десните срцеви шуплини, абнормална форма и функција на интервентрикуларниот септум, задебелени сидови на десната комора, дилатирана главна пулмонална артерија. Нивната сензитивност не е разјаснета. Доплер ехокардиографијата исто така е клучна во одредувањето на причините за пулмоналната хипертензија.

Табела број 5. Договорени критериуми за утврдување на присуство на ПХ врз основа на брзината на трикуспидната регургитација и пресметување на систолниот притисок со Доплер ехокардиографија (претпоставувајќи нормален притисок во десната преткомора од 5 mmHg) и други ехокардиографски варијабли кои сугерираат ПХ.

	Класа	Ннд
Ехокардиографска дијагноза: Мала веројатност за ПХ		
Брзина на трикуспидна регургитација ≤ 2.8 m/s, ПА систолен притисок $\leq 36\text{mmHg}$, без додатни знаци кои сугерираат ПХ	I	B
Ехокардиографска дијагноза: Можна дијагноза ПХ		
Брзина на трикуспидна регургитација ≤ 2.8 m/s, ПА систолен притисок ≤ 36 mmHg, присуство на додатни знаци кои сугерираат ПХ	IIa	C

Брзина на трикуспидна регургитација 2.9-3.4 m/s, ПА систолен притисок 37-50 mmHg., со или без присуство на додатни знаци, сугестивни за ПХ	Па	С
Ехокардиографска дијагноза: Веројатна дијагноза ПХ		
Брзина на трикуспидна регургитација >3.4 m/s, ПА систолен притисок >50 mmHg., со или без присуство на додатни знаци, сугестивни за ПХ	I	B
Стрес Доплер ехокардиографијата не се препорачува за скрининг на ПХ		
	III	C

Вентилационо-перфузионен скен на белите дробови. Вентилационо-перфузионен скен на белите дробови останува метод на избор во случај на сомневање на хронична тромбоемболична пулмонална хипертензија (ХТЕПХ), поради повисоката сензитивност во однос на КТ. Нормален/или скен кој асоцира на мала веројатност за ХТЕПХ ја исклучува дијагнозата со сензитивност 90-100%, а специфичност 94-100%. Кај ПАХ скенот може да биде нормален, или да покажува мали, периферни, неповрзани и несегментни дефекти во перфузијата.

Високорезолутивна компјутеризирана томографија, контрастна компјутеризирана томографија и пулмонална ангиографија. Високорезолутивната компјутеризирана томографија се користи за дијагноза на интерстициелни белодробни болести, емфизем на белите дробови и белодробна вено-оклузивна болест.

Контрастната компјутеризирана томографија на ПА се користи за откривање на хронична тромбоемболична пулмонална хипертензија, да се утврди можност за хируршка интервенција. Класичната пулмонална ангиографија се користи кај хронична тромбоемболична пулмонална хипертензија, васкулитиси, пулмонални артерио-венски малформации.

Магнетната резонанца овозможува директна евалуација на големината на десната комора, морфологијата и функцијата, ударниот волумен, растегливоста на пулмоналната артерија и масата на десната комора.

Анализи на крвта и имонолошки тестови. Кај сите пациенти потребно е да се направат рутински хематолошки, биохемиски тестови и тестови за функцијата на тироидната жлезда, црнодробни тестови. Исто така се потребни серумски тестови за болести на врзното ткиво, ХИВ (ова тестирање е задолжително) и хепатити. 40% од пациентите со ИПАХ имаат покачени антинуклеарни антитела со низок титар. Антицентромерните антитела се позитвни кај скеродермата. Кај лица со системски лупус можат да се најдат антикардиолипински антитела.

Ултразвук на абдоменот треба да се направи за да се исклучи цироза на црниот дроб и/или портална хипертензија.

Десно срцева катетеризација (ДСК) и тест за вазореактивност. Десно срцевата катетеризација е потребна за потврдување на дијагнозата на ПАХ, за да се утврди тежината на хемодинамските нарушувања и за да се тестира вазореактивноста на пулмоналната циркулација. Ако десно-срцевата катетеризација се изведува во центри со големо искуство, оваа процедура има низок морбидитет (1.1%) и морталитет (0.055%). Во текот на десно-срцевата катетеризација треба да се утврдат следниве параметри: ПАП (систолен, дистолен и среден), притисокот во десната преткомора, PWP (pulmonary wedge pressure) и притисокот во десната комора. Мора да се определи и срцевиот ударен волумен. Во случај на постоење на системско-пулмонален шант, треба да се примени Fick-овиот метод. Треба да се определи сатурацијата на крв во вена кава супериор, ПА и системаската артериска циркулација. Овие мерења се потребни за пресметување на ПВР (пулмонална васкуларна резистенција). Понекогаш е потребно да се направи и лево-срцева катетеризација. PWP > 15 mmHg ја исклучува дијагнозата на прекапиларна ПАХ. Еден од најголемите диференцијално-дијагностички предизвици на ПАХ е срцевата слабост за зачувана ежекциона фракција и дијастолна дисфункција. Кај оваа популација PWP може да биде лесно покачен, или на горната граница. Понекогаш е потребна и коронарографија ако има ризик фактори за КАБ, или ангина, или пред подготовка за трансплантација на бели дробови или пулмонална ендартеректомија.

Во случаите на ПАХ треба да се направи и тест за вазореактивност за да се откријат пациентите кои би имале бенефит од долготрајната терапија со калциумски антагонисти. Тестот на вазореактивност треба да се изведе со краткоделувачки, сигурни и лесни за апликација лекови, како и лекови со малку или без системски ефекти. Во моментот најупотребуваниот агенс е нитрик оксид (НО), интравенски епопростенол, или интравенски аденозин како алтернатива. Инхалаторен илопрост или орален силденафил можат да бидат асоцирани со сигнификантен вазодилататорен ефект при нивната примена. Поради ризикот од животозагрозувачки компликации, употребата на калциум канал блокатори (ККБ), употребени орално или и.в., не се препорачува.

Табела број 6. Начин на администрација, полуживот, дозирање, начин на зголемување на дозата, времетраење на администрација на најчесто употребуваните агенси за пулмоналните вазореактивни тестови.

Лек	Апликација	Полуживот	Дозирање	Зголемување	Траење
Epoprostenol	интравен.	3 min	2 – 12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
Adenosine	интравен.	5 – 10 s	50-350 mg/kg/min	50 mg/kg/min	2 min
Nitric oxide	инхалер.	15 – 30 s	10 – 20 p.p.m	–	5 min

Како позитивен акутен одговор (позитивни акутни респондери) се дефинира намалување на средниот ПАП ≥ 10 mmHg, за да се достигне апсолутна вредност на средниот ПАП ≤ 40 mmHg, со зголемен или непроменет ударен волумен. Само околу 10% од пациентите со ИПАХ ќе ги исполнат овие услови. Позитивните акутни респондери, веројатно, ќе имаат продолжен позитивен одговор на долготрајната терапија со калциумски антагонисти и можат безбедно да бидат третирани со оваа терапија. Од пациентите со ИПАХ кои се позитивни респондери, околу половина се долготрајни респондери на ККБ и кај нив се препорачува долготраен третман само со калциумски антагонисти. Експертите препорачуваат изведување на тест за вазореактивност и кај другите форми на ПХ, како херeditарна ПАХ, ПХ кај болести на врзното ткиво, кај ХИВ позитивни пациенти, иако корисноста од овоја тест кај нив не е сосема јасна. Кај пациенти со ПХ поради хронична срцева болесест (ХСБ) вредноста на изведување на тестот е контраверзна. Тестот за вазореактивност не се препорачува кај пациентите со другите клиничките групи со ПХ, како групата 2, 3, 4 и 5.

Табела број 7. Препораки за десно- срцева катетеризација (А) и тест за вазореактивност (Б)

	Класа	Ннд
А		
ДСК е индицирана кај сите пациенти со ПАХ за потврдување на дијагнозата, за евалуација на тежината и за одредување на ПАХ специфична медикаментозна терапија	I	C
ДСК треба да се изведе за потврдување на ефикасноста на ПАХ специфичната медикаментозна терапија	IIa	C
ДСК треба да се изведе за потврда на клиничко влошување и на почетокот за евалуација на ефектот од зголемување на терапијата и/или комбинирањето на терапијата	IIa	C
Б		
Тестот на вазореактивност е индициран кај пациенти со ИПАХ, херeditарна ПАХ и ПАХ, асоцирана со употребата на анорексиген, за да се откријат пациентите кои можат да се третираат со високи дози на калциум канал блокатори (ККБ)	I	C
Како позитивен акутен одговор на тестот за вазореактивност се дефинира намалување на средниот ПАП ≥ 10 mmHg, за да се достигне апсолутна вредност на средниот ПАП ≤ 40 mmHg со зголемување или непроменет ударен волумен	I	C
Тестот за вазореактивност треба да се изведува само во референтни центри	IIa	C

Тестот за вазореактивност треба да се изведува со употреба на НО како вазодилататор	IIa	C
Тестот за вазореактивност може да се изведе кај други типови на ПАХ	IIb	C
Тестот за вазореактивност може да се изведе со употреба на и.в. епопростенол или и.в. аденозин	IIb	C
Употребата на орални или и.в. ККБ не се препорачува за изведување на тестот за вазореактивност	III	C
Тестот за вазореактивност за детекција на пациенти кои безбедно можат да са третираат со ККБ не се препорачува кај пациентите со ПХ во клиничките групи 2, 3, 4 и 5	III	C

Дијагностички алгоритам. Дијагностичкиот процес започнува со идентификација на најчестите клинички групи на ПХ (група 2 - лево срцева болест и група 3 - белодробна болест), понатаму разликување на група 4 - хронична тромбоемболиска пулмонална хипертензија и, најпосле, разликување на група 1 - ПАХ и ретките причини за ПХ.

Дијагнозата на ПАХ треба да се разгледува при постоење на диспнеја при напор, синкопа, ангина и/или намалена толеранција кон напор, особено кај пациенти кај кои нема ризик фактори, нема симптоми и знаци за кардиоваскуларни и респираторни болести. Посебно внимание заслужуваат пациентите кои имаат ризик фактори, или состојби за ПХ, како фамилијарна анамнеза, болести на врзното ткиво, хронични срцеви болести, ХИВ инфекција, портална хипертензија, хемолитичка анемија или историја за употреба на лекови и токсини кои можат да доведат до ПАХ. Почесто ПХ се открива случајно на трансторакална ехокардиографија поради друга индикација.

За дијагноза на левовентрикуларна срцева болест (група 2) и белодробна болест (група-3) потребна е анамнеза, историја, ЕКГ, РТГ на граден кош, трансторакална ехокардиографија, белодробни функционални тестови (вклучувајќи и оксиметрија во тек на ноќта), високорезолутивна компјутеризирана томографија. Ако овие неинвазивни испитувања не упатуваат на група 2 и група 3 на пулмонална хипертензија, треба да се мисли на ретките причини на ПХ.

Вентилационо-перфузионите тестови се изведуваат ако постои сомневање на ХТЕПХ. За дефинитивна дијагноза на ХТЕПХ е потребна КТ пулмонална ангиографија, ДСК и селективна пулмонална ангиографија. КТ може да покаже знаци за 1' – ПВОКБ. Ако на вентилационо-перфузиониот тест се исклучи ХПТЕПХ, треба да се разгледа можноста за дијагноза на група 1- ПАХ, или поретките состојби, опфатени во група 5. На табела број 8 е прикажан пристапот за дијагноза и третман врз основа на веројатноста за ПАХ, како и индикациите за ДСК.

Табела број 8. Веројатност за ПАХ и сугериран третман врз основа на ехокардиографските карактеристики, клиничките симптоми и други клинички параметри:

Мала веројатност за дијагноза на ПАХ	Класа	Ннд
Ехокардиографската дијагноза ПХ е малку веројатна и нема симптоми, не е потребна понатамошна активност	I	C
Ехокардиографската дијагноза е малку веројатна и има симптоми, и ризик фактори за развој на група 1- ПАХ: потребни се редовни ехокардиографски контроли	I	C
Ехокардиографската дијагноза ПХ е малку веројатна и има симптоми, нема ризик фактори за развој на група 1 на ПАХ: потребна е евалуација за други причини за ПАХ	I	C
Умерена веројатност за ПХ		
Ехокардиографската дијагноза ПХ е можна, нема симптоми и ризик фактори и асоцирани ризик состојби за група 1 на ПАХ: потребни се редовни ехокардиографски контроли	I	C

Ехокардиографската ПАХ дијагноза е можна, има симптоми и ризик фактори, асоцирани за група 1 на ПАХ: десна срцева катетеризација може да се препорача	Шб	С
Ехокардиографската ПХ дијагноза е можна; има симптоми, нема ризик фактори и асоцирани состојби за развој на група 1 на ПАХ: алтернативна дијагноза и ехокардиографска контрола треба да се препорача. Ако симптомите се барем умерено изразени, треба да се препорача десна срцева катетеризација	Шб	С
Висока веројатност за ПАХ		
Ехокардиографската ПХ дијагноза е извесна. Ако има симптоми и присуство/отсуство на асоцирани состојби и ризик фактори за развој на група 1 на ПАХ: Деснострана срцева катетеризација може да се препорача	I	С
Ехокардиографската ПХ дијагноза е извесна. Ако нема симптоми и присуство/отсуство на асоцирани состојби и ризик фактори за развој на група 1 на ПАХ: Деснострана срцева катетеризација треба да се препорача	IIa	С

Табела Број 9. Препораки за дијагностичка стратегија

Препорака	Класа	Инд
Вентилационо/перфузионоен скен се препорачува кај пациенти со необјаснета ПХ за да се исклучи хронична тромбоемболиска ПХ	I	С
Контрастна КТ ангиографија на пулмоналната артерија е индицирана во обработка на пациенти со хронична тромбоемболиска ПХ	I	С
Рутински хематолошки, биохемиски, имунолошки и тестови за тироидната функција се индицирани кај сите пациенти за ПАХ за да се идентификуваат можните асоцирани причини за ПАХ	I	С
Ултразвук на абдоменот е индициран за да се исклучи портална хипертензија	I	С
Високорезолутивна компјутеризирана томографија треба да се разгледа како можност кај сите пациенти со ПХ	IIa	С
Конвенционалната пулмонална ангиографија треба да се разгледа како можност кај сите пациенти со хронична тромбоемболиска ПХ	IIa	С
Отворената или торакоскопската биопсија на белите дробови не се препорачува кај пациенти со ПАХ	III	С

- **Одредување на тежината на ПХ**

Клинички, ехокардиографски и хемодинамски параметриц. Клиничките и хемодинамските параметри на ПХ се битни при дијагностицирањето и при донесувањето на терапевтската одлука. Прогнозата на ПХ многу зависи од нејзината етиологија и од можноста за третман на основната причина.

Прогнозата на ПХ се одредува врз основа на клиничките симптоми и знаци и на параметрите, добиени од Доплер ехокардиографијата и десно вентрикуларната катетеризација.

Функционална класификација на ПХ според WHO-FC е моќен предиктор во однос на преживувањето. Пациентите со ИПАХ или херидитарна ПАХ, ако не се третираат, имаат средно преживување од околу 6 месеци за WHO-FC класа IV; 2.5 години за WHO-FC класа III и 6 години за WHO-FC класа I и II. Возраст (<14 години и >65 години), пад на капацитот за физичка активност, синкопа, хемоптизии и знаци за десно срцева слабост се индикатори за лоша прогноза.

Доплер ехокардиографијата овозможува одредување на многу индекси од кои најголема прогностичка вредност имаат перикардната ефузија, индексирани површина на десната преткомора, индекс на ексцентричност на ЛВ и ДВ Доплеров индекс. Пресметаниот систолен ПАП кој се пресметува врз основа на трикуспидната регургитација не е прогностички. ТАПСЕ (трикуспидна ануларна планарна систолна екскурзија) има прогностичка вредност.

Хемодинамските мерења, добиени со десно срцевата катетеризација, исто така имаат прогностичка вредност, како и кислородната сатурација во пулмоналната артерија, десно атријалниот притисок, срцевиот ударен волумен и значајната вазореактивност. ПАП може да има прогностичка вредност, која не е секогаш реална, затоа што ПАП може да опаѓа кон крајниот стадиум на болеста со падот на функцијата на десната комора. Некои студии укажуваат дека намалената кислородна сатурација, нискиот систолен крвен притисок и зголементата срцева фреквенција укажуваат на полоша прогноза. Десно атријалниот притисок (ДАП), средниот ПАП и срцевиот индекс (СИ) се инкорпорирани во формулата за одредување на прогнозата. Се уште не е јасно дали оваа формула е употреблива во секојдневната клиничка пракса.

Функционална класификација на ПХ според WHO-FC.

Класа 1. Пациенти со ПХ, но без ограничувања на физичката активност. Вообичаените физички активности не предизвикуваат диспнеа, замор, ангинозни тегоби или пресинкопа.

Класа 2. Пациенти со ПХ со лесни ограничувања на физичката активност. Пациентите немаат тегоби во мир. Вообичаените физички активности предизвикуваат диспнеа, замор, ангинозни тегоби или пресинкопа.

Класа 3. Пациенти со ПХ со значително ограничување на физичката активност. Пациентите немаат тегоби во мир. Физички активности и помали од вообичаените предизвикуваат диспнеа, замор, ангинозни тегоби или пресинкопа.

Класа 4. Пациенти со ПХ кои не се во можност за изведување на каква било физичка активност без симптоми. Овие пациенти имаат знаци на десно срцева слабост. Диспнеа и замор се присутни и во мир. Нелагодноста се зголемува со која било физичка активност.

Табела број 10. Параметри кои ја одредуваат прогнозата на пулмоналната хипертензија

Подобра прогноза	Детерминанти на прогнозата	Полоша прогноза
Не	Клинички знаци за ДВ срцева слабост	Да
Бавна	Стапка на прогресија на симптомите	Брза
Не	Синкопа	Да
I,II	WHO-FC	IV
Подолго (>500м)	6- минутен тест на пешачење (6МТП)	Пократко (<300м)
Пик кислородна потрошувачка >15мл/мин/кг	Кардио-пулмонално тестирање со оптоварување	Пик кислородна потрошувачка <12мл/мин/кг
Нормално или речиси нормално	БНП/НТ-про БНП плазма ниво	Многу покачено или расте
Нема перикардна ефузија ТАПСЕ > 2.0цм	Ехокардиографски наод	Перикардна ефузија ТАПСЕ < 1.5 цм
ДАП<8ммХг или КИ>=2.5Л/мин/м2	Хемодинамика	ДАП>15ммХг или КИ<=2.0Л/мин/м2

ТАПСЕ и перикардијалната ефузија се избрани затоа што можат да се мерат кај сите пациенти; КИ-кардијален индекс; ДАП деснатријален притисок.

Капацитет за физичка активност. За објективна проценка на капацитетот за физичка активност се користи 6- минутниот тест на пешачење (6МТП), кој е технички лесен, ефтин, повторувачки и добро стандардизиран. Се одредува и диспнеата при напор (Борг скала), како и кислородната сатурација преку прст. 6МТП < 332м или < 250м и кислородна десатурација >10% укажува на лоша прогноза на ПАХ. Вредноста на овој тест не е доволно испитувана кај различните подгрупи на ПХ, а врз тестот влијаат телесната тежина, полот, висината, возраста и мотивацијата.

Во тек на кардиопулмонален тест на оптоварување (КПТО) се следи гасната размена и вентилација. Пик кислородната потрошувачка (<10.4мл O₂/кг/мин) и пик систолниот артериски крвен притисок (<120ммХг) се два независни прогностички фактори кои ја влошуваат прогнозата кај пациенти со ИПАХ. Резултатите на 6МТП и КПТО меѓусебно корелираат, но КПТО не ги потврдува подобрувањата кои се регистрираат на 6МТП и ДСК. 6МТП е тест којшто е прифатен за евалуација на третманот кај пациенти со ПАХ.

Биохемиски маркер. Серумското ниво на урична киселина е маркер за нарушен оксидативен метаболизам во исхемичните периферни ткива. Високите серумски нивоа на урична киселина се поврзани со полоша прогноза кај пациентите со ИПАХ.

Атријалниот натриуретичен пептид и мозочниот натриуретичен пептид (Brain natriuretic peptide-BNP) доведуваат до натриуреза и вазодилатација и двата се ослободуваат од миокардот како резултат на сиден стрес. Кај пациентите со ПХ, главно, се користи БНП. Последниот стадиум од синтезата на BNP е преминување на proBNP во биолошки инактивен NT-pro BNP и ниско молекуларен BNP. NT-pro BNP има подолг полуживот и поголема стабилност. Односот BNP/NT-proBNP е одраз на тежината на ДК дисфункција. Зголемувањето на нивото на NT-pro BNP е асоцирано со полоша прогноза. Покачените нивоа на срцевиот тропонин Т се покажале како независен предиктор за фатален исход во тек на 2- годишно следење на 51 пациент со ПАХ и 5 со ХТЕПХ. Кај некои пациенти срцевиот тропонин Т исчезнал од плазмата, времено или трајно, со започнување на терапијата. Потребни се понатамошни студии.

Одредување на плазма нивото на BNP/ NT-pro BNP се препорачува за иницијална ризик стратификација и може да се користи за следење на ефектите од терапијата, земајќи ја во превид и прогностичката вредност. Ниската и стабилна вредност или опаѓање на вредноста може да се смета за маркер за успешна контрола на ПАХ.

Сеопфатна прогностичка евалуација. Потребна е редовна евалуација на пациентите со ПАХ со следење на параметрите кои се опишани во текстот погоре, иако сите немаат иста вредност во проценката на тежината на ПАХ. ПАП се мери редовно со ехокардиографија или ДСК, но слабо корелира со симптомите и исходот, затоа што не зависи само од ПВР, туку и од состојбата на десната комора. Само вредноста на ПАП не треба да се користи за донесување на одлуката за третман. На Табела број 10 се прикажани неколку параметри, со позната прогностичка вредност, кои можат да се користат за следење на пациентите. Не е потребно сите параметри да се одредуваат при секоја контрола. За комплетна проценка на прогнозата на ПАХ треба да се користат податоците од клиничкиот преглед, биохемиските маркери, ехокардиографскиот преглед и хемодинамските тестирања. Во Табела број 11 помеѓу пациентите со добра и со лоша прогноза се наоѓаат интермедиерни пациенти кај кои прогнозата не е сосема јасна и кај нив треба да се земат во предвид етиологијата, возраста и присуството на коморбидитети.

Дефинирање на статусот на пациентот. Врз основа на клиничките наоди, резултатите од не-инвазивните и инвазивните тестирања, состојбата на пациентот може да се дефинира како стабилна и задоволителна, стабилна и незадоволителна, нестабилна и влошувачка.

- **Стабилна и задоволувачка.** Во оваа група спаѓаат пациентите кои ги задоволуваат најголемиот дел од критериумите, набројани во колоната - подобра прогноза, наброени во Табела број 10.
- **Стабилна и незадоволувачка.** Во оваа група припаѓаат пациенти кои, иако се стабилни, не достигнале статус кој е посакуван од страна на пациентот и лекарот. Не се исполнети некои од критериумите набројани во колоната за подобра прогноза во Табела број 10. Кај

овие пациенти е потребна реевалуација, разгледување на можноста за додатен или нов третман и иследување во референтен центар.

- **Нестабилна и влошувачка.** Пациентите од оваа група ги исполнуваат најголемиот дел од критериумите кои се набројани во колоната - полоша прогноза, во Табела број 10. Знаци за клиничко влошување се зголемување на едемите, зголемување на потребата за диуретска терапија, појава на ангина или влошување/зачестување на претходно постоечката ангина што се знаци за влошување на функцијата на ДК, почеток на синкопа или зголемување на фреквенцијата на претходно појавена синкопа што е знак за намалување на ударниот волумен. Можно е и појава на суправентрикуларни аритмии кои придонесуваат за клиничкото влошување.

Тераписки цели и стратегија за следење. Тераписки цели кај пациентите со ПАХ се оние кои се наброени во колоната „ подобра прогноза,, во Табела број 10 и во дефиницијата за пациенти со стабилна и задоволувачка состојба. Пристапот треба да е индивидуален. Стратегијата за следење на пациентите со ПАХ е дадена во Табела број 11.

Табела број 11. Начин на следење и мониторирање на пациентите со ПАХ

	На почеток (пред терапијата)	Секои 3-6 месеци (а)	3-4 месеци од почеток/ промена на терапијата	Во случај на клиничко влошување
Клинички преглед WHO-FC ЕКГ	+	+	+	+
бМТП (б)	+	+	+	+
Кардио-пулмонално тестирање со оптоварување (б)	+		+	+
BNP/NT-pro BNP	+	+	+	+
Ехокардиографија	+		+	+
ДСК - десно срцева катетеризација	+ (ц)		+ (д)	+ (д)

(а) интервалите се прилагодуваат на пациентот; (б) обично се изведува 1 од двата теста на оптоварување (ц) се препорачани во таб. 8; (д) треба да се препорачаат.

Не постои општоприфатен консензус за тоа кога и колку често треба да се изведува ДСК. Некои, но не сите експертски центри, препорачуваат редовно изведување на ДСК, на пример еднаш годишно, а други на 3-6 месеци по започнувањето на нова терапија. Најрелевантни хемодинамски варијабли се срцевиот ударен волумен, ДАП и мешаната венска кислородна сатурација (варијабли кои ја одредуваат ДК функцијата). Препораките за евалуација на тежината и за следење на се сумирани во Табела број 12.

Табела број 12. Препораки за евалуација на тежината и следење

	Класа	Ннд
Се препорачува евалуација на тежината на пулмоналната хипертензија (ПАХ) кај пациентите врз основа на клиничкиот преглед, тестовите на оптоварување, биохемиските маркери и ехокардиографските и хемодинамски иследувања (види Табела број 10)	I	C
Се препорачува редовно следење (види Табела број 11) на секои 3-6 месеци и кај стабилни пациенти со ПАХ	I	C
Целно насочена тераписка стратегија се препорачува кај пациентите со ПАХ	I	C

Терапија. Во последните години постигнат е значаен напредок во терапијата на пулмоналната хипертензија, што доведе до регистрација на 8 различни лекови кои имаат различни начини на администрација. Новите лекови доведуваат до значително подобрување на симптомите кај пациентите и го успоруваат текот на болеста.

Една метаанализа во која биле вклучени 23 рандомизирани контролирани студии за ПАХ, укажала на намалување на морталитетот за 43%, а на хоспитализациите за 61% кај пациентите кои биле на специфична терапија за ПАХ, во однос на оние кои биле на плацебо. Овие резултати се добиени со просечно време на третман од околу 14.3 недели. И покрај ова, ПАХ е хронична болест кај која не постои излекување. Терапијата на ПАХ не се сведува на едноставно препишување на лекови, туку претставува комплексно лекување и стратегија во пристапот кон пациентот од страна на едуциран, искусен и одговорен лекар.

- **Општи мерки.** Пациентите со ПАХ треба да се запознаат со спесифичен стил на живот кој треба да го водат, што вклучува и одреден степен на социјална изолација. Пациентите треба да бидат физички активни во рамките на нивната можност да бидат без симптоми. Лесен недостаток на здив е дозволив во текот на физичката активност, но треба да се избегнува физичка активност која предизвикува тежок недостаток на здив, вртоглавица или градна болка. Меѓутоа, поради задржување на физичката кондиција и одржување на мускулната маса потребно е да бидат вклучени во специјални програми за физичка активност според нивните можности.
- **Бременоста** кај пациентките со ПАХ е асоцирана со 30-50% смртност, поради што бременоста е контраиндицирана. Пациентките со ПАХ кои се веќе бремени треба да бидат информирани за високиот ризик од бременоста, и да се разговара за прекинување на бременоста. Ако бременоста се зачува, потребна е терапија, планирано елективно породување и соработка помеѓу гинекологот и кардиологот. Се препорачуваат бариерните контрацептивни методи. Се препорачуваат препарати кои се само на база на прогестерон, како медроципрогестерон и етоногестрел за да се избегнат потенцијалните несакани ефекти од естрогените. Ендотелин рецептор антагонист (ЕРА) препаратот босентан може да ја намали ефикасноста на оралните контрацептиви. Не е јасно дали треба да се препорача хормонална терапија кај постменопаузални жени со менопаузални симптоми кои тешко се контролираат.
- Кај пациентите со ПАХ за време на **патување со авион**, посебно кај оние од класа III и класа IV и кај оние со артериски кислороден притисок $< 60\text{mmHg}$ ($< 8\text{kPa}$), треба да се препорача користење на кислород (2л/мин) за време на патувањето.
Често пати пациентите со ПАХ развиваат анксиозност и депресија, поради што многу е битна психолошката поддршка и поддршката од семејството и од околината. По потреба, да се консултира психолог или психијатар. Потребно е пациентот да биде информиран со точни и актуелни податоци за болеста. Доста помагаат групите за поддршка на болните со ПАХ.
- Пациентите со ПАХ имаат висок ризик за развој на пнеумонија (која е причина за смрт во 7% од случаите), поради што треба да се внимава на раната дијагноза и третман на ова заболување. Се препорачува **вакцинација против инфлуенца и пнеумококна пнеумонија**.
- **Елективните хируршки интервенции** се со зголемен ризик кај пациентите со ПАХ. Веројатно епидуралната анестезија се поднесува подобро во однос на општата анестезија. Пациентите кои се на орална терапија понекогаш има потреба да се префрлат на и.в. или небулизирана терапија, с`е до моментот кога ќе можат да голтаат и да ги апсорбираат оралните лекови.

Табела број 13. Препораки за примена на општи мерки

	Класа	Ннд
Се препорачува избегнување на бременост кај пациентки со ПАХ	I	C
Се препорачува вакцинација протов инфлуенца и пнеумококна пнеумонија кај пациенти со ПАХ	I	C
Пациентите со ПАХ кои немаат физичка кондиција потребно е да се проследат на физикална рехабилитација под супервизија	IIa	B
Потребна е психолошка поддршка за пациентите со ПАХ	IIa	C
За време на патување со авион, кај пациентите со ПАХ, посебно кај оние од класа III и класа IV и кај оние со артериски кислороден притисок < 60ммХг (< 8кПа), потребна е администрација на кислород	IIa	C
Треба да се примени епидуралната анестезија, наместо општа анестезија, при елективна хирургија.	IIa	C
Екцесивна физичка активност која што води до вознемирувачки симптоми не се препорачува кај пациенти со ПАХ	III	C

Супортивна терапија.

- **Орална антикоагулантна терапија (ОАТ).** Кај пациенти со ИПАХ најден е висок степен на васкуларни тромботични лезии, постмортем. Исто така, има податоци за абнормалности во коагулацијата и фибринолизата. Често се присутни и други независни ризик фактори за тромбоемболизам, како срцева слабост, намалена подвижност. Поради сето ова, изгледа рационална употребата на орална антикоагулантна терапија кај ПАХ. Доказите за употреба на орална антикоагулантна терапија е ограничена на пациенти со ИПАХ, херидитарна ПАХ и ПАХ како последица на анорексигенс. Овие податоци се ретроспективни и, главно, базирани на искуства на поединечни центри. Треба да се процени бенефитот од употребата на ОАТ во однос на ризикот од крвање, особено кај пациенти со портопулонална хипертензија, со езофагеални варикозитети. Во однос на ИНР, кај пациентите со ИПАХ, најголемиот дел на центрите од Северна Америка препорачуваат вредност 1.5-2.5, а центрите од Европа вредност 2.0 до 3.0. Пациентите кои се на терапија со и.в. простагландини се на антикоагулантна терапија поради катетерот.
- Кога постојат знаци на десно срцева слабост, покачување на централниот венски притисок, хепатална конгестија, асцит и периферни едеми, клиничките искуства покажуваат дека пациентите имаат клинички бенефит од употребата на **диуретската терапија**, во однос на подобрување на симптомите. Изборот на диуретикот е оставен на лекарот. Исто така, треба да се разгледа можноста за употреба на алдостерон антагонисти.
- Иако администрацијата на **кислород** ја намалува ПВР, нема податоци од рандомизирани студии кои укажуваат дека долготрајната терапија со кислород е корисна. Најголемиот дел од пациентите со ПАХ (со исклучок на оние со ХСБ и пулмонално системски шантови) имаат минорен степен на артериска хипоксемија (освен ако немаат отворен форамен овале). Употребата на кислородна терапија во тек на ноќта не го менува природниот тек на болеста кај напредната форма на Еисенменгеров синдром. Континуирана терапија со кислород е индицирана кога артерискиот кислороден притисок е константно под 8 кПа (60 ммХг), најмалку 15 часа дневно. Амбулаторна употреба на кислород може да се препорача кога има доказ за подобрување на симптомите и корегибилна десатурација при напор.
- **Дигоксинот** може да се употребува кај пациентите со атријални тахиаритмии за да се успори коморниот одговор.

Табела број 14. Препораки за супортивна терапија

	Класа	Ннд
Диуретска терапија е индицирана кај пациенти со ПАХ со знаци за десно срцева слабост и задршка на течност	I	C
Долготрајна, континуирана терапија со кислород е индицирана и користи кога артерискиот кислороден притисок е константно под 8 kPa (60 mmHg)	I	C
Орална антикоагулантна терапија треба да се примени кај пациенти со ИПАХ, херидитарна ПАХ и ПАХ како последица на анорецигенс	IIa	C
Орална антикоагулантна терапија треба да се примени кај пациенти со АПАХ	IIb	C
Дигоксинот може да се употребува кај пациентите со ПАХ кои развиваат атријални тахиаритмии за да се успори коморниот одговор	IIb	C

Специфична терапија со лекови

- **Калциум канал блокатори (ККБ).** Хипертрофијата на мазната мускулатура, хиперплазијата и вазоконстрикцијата придонесуваат во патогенезата на ИПАХ и оттаму оправданоста за употребата на класичните вазодилатори. Само мал дел од пациентите со ИПАХ имаат позитивен одговор на акутниот вазодилаторен тест при изведување на ДСК и добро реагираат на ККБ. ККБ кои, главно, се користени во досегашните студии се нифедипин, дилтиазем и амлодипин. Дилтиазем се користи кај пациенти со тахикардија, а амлодипин и нифедипин при бавен срцев ритам.

Дневните дози на калциум антагонистите кои се покажале како ефикасни кај пациентите со ИПАХ се релативно високи 120 - 240 мг за нифедипин, 240 - 720 мг за дилтиазем и над 20 мг за амлодипин. Се советува да се започне со пониски дози, на пр. 30 мг споро ослободувачки нифедипин два пати дневно, 60 мг на дилтиазем три пати дневно или 2.5 мг на амлодипин еднаш дневно, со постепено зголемување на дозите до максимално толерантните дози. Се препорачува да се започне со ниска доза и со постепено зголемување до максималната доза која се толерира. Ограничувачки фактори за дозирање се обично едеми на долните екстремитети и системска хипотензија. Пациентите кои се позитивни респондери на тестот за акутна вазодилатација и кои се поставени на терапија со ККБ треба да бидат следени во однос на ефикасноста и сигурноста на терапијата по 3-4 месеци, вклучувајќи ДСК. Кај пациентите кај кои нема соодветен одговор, дефиниран како припадност во WHO-FC I и II и значајно хемодинамско подобрување, се оди кон употреба и на додатни лекови. Пациентите кај кои не е изведен тестот за вазореактивност, или кај кои тестот е негативен, не треба да се ставаат на терапија со ККБ поради потенцијалните несакани ефекти (хипотензија, синкопа и ДС слабост).

- **Простаноиди.** Простациклинот се произведува преодминантно од страна на ендотелните клетки и предизвикува силна вазодилатација. Исто така е најмоќен ендоген инхибитор на тромбоцитната агрегација и има цитопротективна и антипролоферативна активност. Кај пациентите со ПАХ покажано е дека постои нарушена регулација на метабилните патишта на простациклинот. Синтетизирани се стабилни аналози на простациклинот со слични фармакодинамски ефекти, а различни фармакокинетски карактеристики.
 - **ЕроprostenoI (синтетски простациклин)** е достапен како стабилен, сув, замрзнат препарат кој треба претходно да се раствори во алкален пуфер и се користи како континуирана интравенска инфузија, преку катетер, со помош на инфузиона пумпа. Има краток полуживот (3-5 минути) и е стабилен на собна температура само 8 часа. Се покажало дека лекот ги подобрува симптомите, капацитетот за напор и хемодинамиката кај ИПАХ и ПАХ, асоцирана со склеродерма. Третманот со започнува со доза од 2 - 4 нг/кг/мин, со зголемување до максималната доза која се толерира поради несаканите ефекти (бранови на топлина, главоболка, дијареја, болки во нозете). Оптималната доза варира помеѓу 20 и 40 нг/кг/мин. Сериозни несакани ефекти се малфункција на пумпата, локална инфекција, опструкција на катетерот и сепса. Треба да се избегнува нагло прекинување на терапијата, бидејќи може да доведе до нагло влошување, дури и до смрт.

- **Poprost** е аналог на простаглицинот кој е достапен за интравенска, орална и аеросол администрација. Инхалационата терапија со илопрост е атрактивен концепт поради теоретската предност да делува само на пулмоналната циркулација. Во АИР студијата се покажало дека илопростот, како инхалаторен агенс, го зголемува капацитетот за толеранција на напор, ПВР, кај пациенти со ПАХ и ХТЕПХ. Континуираната и.в. терапија со илопрост веројатно е ефикасна како епопростенолот. Ефектите на оралниот илопрост не се утврдени.
- **Treprostinil** е трицикличен бензидин, аналог на епопростенол. Може да се аплицира интравенски и супкутано. Третманот започнува со доза од 1 - 2 нг/кг/мин, до максимална доза која е толерирана поради несаканите ефекти (болка на местото на апликација, црвенило, главоболка). Оптималната доза се движи помеѓу 20 и 80 нг/кг/мин. Трепростинил е од скоро одобрен за употреба во САД за пациенти со ПАХ.
- **Beraprost** е првиот стабилен и орално активен аналог на простаглицинот. Студиите покажале дека доведува до подобрување на капацитетот за физичка активност која трае само околу 3-6 месеци.
- **Ендотелин рецептор антагонисти (ЕРА).** Докажана е активацијата на системот на ендотелин и во плазмата и во белите дробови на пациенти со ПАХ. Се смета дека ендотелинскиот систем игра значајна улога во патогенезата на ПАХ.
 - **Bosentan** е орален препарат кој е двоен антагонист на ендотелин-А и ендотелин-Б рецепторот и е прва молекула од оваа класа која е синтетизирана. Ефикасноста на босентан е тестирана во 5 различни студии (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 и EARLY) и покажано е дека доведува до подобрување на функционалниот капацитет, хемодинамиката, Доплер параметрите кај пациенти со ПХ во периодите на влошување. Третманот со босентан започнува со доза од 62.5 мг два пати дневно и се титрира до доза од 125 мг, два пати дневно, по 4 недели. Кај педијатриски пациенти дозата се адаптира на телесната тежина. Несакани ефекти се покачување на хепаталните ензими (околу 10%), редукција на хемоглобинот и нарушување на сперматогенезата.
 - **Sitaxentan** е селективен орален антагонист на ендотелин-А рецепторите. Ефикасноста на лекот е анализирана во две студии (STRIDE 1 и 2) кај лица со II и III класа според WHO. Студиите покажаа подобрување на толеранцијата на напор и подобрување на хемодинамските параметри.
 - **Ambrisentan** е несулфонамидски антагонист на ендотелин-А рецепторот. Амбрисентанот е евалуиран во една пилот студија и во две други поголеми студии (ARIES 1 и 2). Покажале ефикасност во подобрувањето на симптомите, капацитетот за физичка активност и хемодинамските параметри кај пациентите со ИПАХ, кај пациентите со болести на врзното ткиво и кај пациентите со ХИВ инфекција. Амбрисентанот е одобрен за третман на II и III класа според WHO. Дозирањето е 5 мг дневно со можност за зголемување до 10 мг, еднаш дневно, ако добро се толерира.
- **Фосфодиестераза тип 5 инхибитори.** Инхибиција на ензимот cGMP-degrading enzyme phosphodiesterase тип 5 доведува до вазодилатација преку NO/cGMP механизмот. Во белите дробови има значајна количина на фосфодиестераза тип 5. Инхибиторите на фосфодиестераза тип 1 имаат антипролиферативен ефект. Сите три типови на фосфодиестераза тип 5 инхибитори коишто се одобрени за третман на еректилната дисфункција sildenafil, tadalafil, vardenafil предизвикуваат пулмонална вазодилација со максимум на ефектот по 60 минути, 75-90 минути, 40-45 минути, соодветно.
 - **Sildenafil** е орален, моќен и селективен инхибитор на фосфодиестеразата тип 5. Во повеќе студии е репортирано за позитивниот ефект на силденафилот кај пациентите со ИПАХ, ПАХ асоцирана со болестите на врзното ткиво, ПХ кај вродените срцеви боести и кај хроничната тромбоемболиска пулмонална хипертензија. Во SUPER-1 студијата е рандомизирана, контролирана студија, со 278 пациенти со ПАХ третирани со дози од 20, 40 или 80 мг силденафил, три пати дневно. Студијата потврди дека силденафилот позитивно влијае на капацитетот за физичката активност, симптомите и хемодинамиката. Анализата, направена по завршетокот на SUPER-1 студијата, во која биле вклучени 84

пациенти со ПАХ асоцирана со болести на врзното ткиво, по 12 недели покажала зголемување на толеранцијата кон напор, хемодинамските параметри и функционалната класа, кај пациентите кои примале терапија со силденафил во однос на оние кои примале плацебо. Одобрена доза е 20 мг, три пати дневно. Но, одржување на ефектот, повеќе од една година, имало само кај пациентите кои примале доза од 80 мг, три пати дневно. Во клиничката пракса доста често е потребно зголемување на дозата над 20мг, три пати дневно (главно 40-80мг три пати дневно). Несаканите ефекти на силденафилот се благи до умерени и, главно, се поврзани со вазодилатацијата (главоболка, топлина, епистакси).

- **Tadalafil** е селективен фосфодиестерза инхибитор кој во моментот е регистриран само за еректилна дисфункција. PHIRST студијата е рандомизирана контролирана студија во која биле вклучени 406 пациенти со ПАХ кои биле на терапија со тадалафил во дози од 5, 10, 20 или 40 мг еднаш дневно. Студијата покажала поволно влијание на лекот врз толеранцијата на напор, симптомите и хемодинамиката.

Комбинирана терапија. Терминот комбинирана терапија означува истовремена употреба на повеќе од една ПАХ специфична класа на лекови како ЕРА, фосфодиестераза тип 5 инхибитори, протаноиди или нови супстанции. Комбинирана терапија со примена на неколку лекови за ПАХ е пракса во неколку центри. Неколку серии со пациенти покажале дека комбинацијата на неколку лекови за третман на ПХ може да биде ефикасна и сигурна.

Релативно малата BREATH-2 студија покажала подобри хемодинамски ефекти од започнување на комбинирана терапија епопростенол-босентан, во однос на монотерапијата со епопростенол. STEP 1 студијата покажала незначително зголемување на 6МТП при употребата на комбинирана терапија со инхалаторен илопрост и босентан, во однос на монотерапијата. Во TRIUMPH, рандомизирана, контролирана студија, се анализираше ефектот на инхалираниот трепростинил кај пациенти кои веќе биле на терапија со босентан или силденафил. Заклучоците се во прилог на комбинираната терапија. Во PACES студијата, рандомизирана, контролирана студија, се анализирале ефектите на додавањето на силденафил на терапијата со епопростенил кај 267 пациенти со ПАХ. По 12 недели имало значително подобрување кај пациентите. Остануваат многу неодаговорени прашања во однос на комбинираната терапија, кои се најдобрите комбинации, кога да се комбинира и по кој редослед да се вклучуваат лековите. Комбинираната терапија во основа се препорачува кога монотерапијата не дава соодветни резултати.

Третман на аритмиите. Аритмиите се значаен проблем кај пациентите со ПАХ. Спротивно на пациентите со лево вентрикуларна срцева болест кај пациентите со ПАХ, појавата на малигни вентрикуларни аритмии, како вентрикуларна тахикардија, вентрикуларен флатер и вентрикуларна фибрилација се ретки. Одржувањето на стабилен синус ритам доведува до подобро преживување кај овие пациенти. За одржување на стабилен синус ритам, треба да се рагледа можноста за профилакса со лекови кои немаат негативен инотропен ефект, како амиодарон, иако нема сигурни податоци за нивната ефикасност.

Балон атријална септостомија (Balloon atrial septostomy -БАС). Пациентите со Eisenmenger-ов синдром и ИПАХ со отворен форамен овале имаат подобро преживување, во однос на оние без. Создавањето на интератријален десно лев шант може да доведе до декомпресија на десно срцевите кавитети, да го зголеми ЛВ прелоад и срцевиот ударен волумен, што го подобрува системското снабдување со кислород (и покрај артериската десатурација) и да ја намали симпатичката хиперреактивност. Потребна е претходна внимателна проценка на ризикот од интервенцијата. БАС треба да се избегнува кај терминално болни пациенти со ДАП > 20ммХг и кислородна сатурација во мир <80%. Пациентите треба да бидат на оптимална медикаментозна терапија, која може да вклучи и и.в. инотропи. Бенефит од оваа терапија имаат пациентите со WHO-FC IV, со десносрцева слабост која е рефрактерна на терапија или со тешки синкопални симптоми. Може да се направи кај пациенти кои чекаат трансплантација, или кога нема можност за медикаментозна терапија. Ефектот на БАС на долготрајното преживување не е утврден. БАС е палијативна и премостувачка метода. Треба да се изведува во центар кој има искуство со оваа метода.

Трансплантација. Напредокот на терапијата, специфична за ПАХ, го редуира бројот на пациенти кои се кандидати за трансплантација. Таа е метода на избор за пациенти кај кои нема одговор на другата терапија. Прогнозата на ПАХ варира во зависност од етиологијата и ПАХ асоцирана со болести на врзното ткиво има полоша прогноза во однос на ИПАХ, додека ПАХ која е асоцирана со хронични болести на левото срце има подобра прогноза. Најлоша прогноза имаат пациентите со белодробна вено-оклузивна болест и белодробна капиларна хемангиоматоза поради немање на соодветна терапија и тие пациенти треба да се постават на листа за трансплантација со самото поставување на дијагнозата.

Индикација за трансплантација треба да се постави кај пациенти со лоша прогноза и покрај максималната медикаментозна терапија. Трансплантација срце-бели дробови и трансплантација на две белодробни крила се методи кои се изведуваат кај пациенти со ПАХ. Двете методи имаат приближно исто преживување. Секој центар има развиено своја стратегија за типот на трансплантација која се изведува. Поради недостатокот на органи, треба да се прави трансплантација на две белодробни крила. Која било компликација во постоперативниот период се манифестира со тешка хипоксемија. Петгодишното преживување по трансплантација за ПАХ е 45-50%, со релативно добар квалитет на живот.

Третманот на ПАХ група 1.

- Иницијалниот пристап по поставување на дијагнозата е започнување со општите мерки, супортивната терапија и преземање на пациентот од страна на референтен центар.
- Акутен тест за вазореактивно треба да се изведе кај сите пациенти со група 1 на ПАХ, иако се очекува позитивен одговор кај ИПАХ, хередитарна ПАХ и ПАХ, асоцирана со анорексиген. Кај нив има најголем бенефит од терапијата со ККБ кои треба да се употребуваат во оптимални дози кои можат да се толерираат. Одговорот на терапијата треба да се провери и да се потврди по 3-4 месеци.
- Нереспондерите на акутниот тест за вазореактивност или респондерите кои и покрај терапијата со ККБ остануваат (или прогредираат) во WHO-FC III, треба да се кандидати за третман со ЕРА, фосфодиестераза тип 5 инхибитори или простаноиди.
- Не е направена директна споредба помеѓу трите групи на лекови и нема научни докази спред кои некоја група би се предложила како прва линија на третман. Изборот на лекот зависи од тоа кој лек е одобрен за употреба во земјата, начинот на администрација, несаканите ефекти, карактеристиките на пациентот и искуството на лекарот. Некои експерти го употребуваат и.в. епопростенолот како прва линија кај пациенти WHO-FC III.
- Контунуирана и.в. терапија со епопростенол се препорачува како прва линија кај пациенти со WHO-FC IV поради бенефитот врз преживувањето кај оваа група на пациенти. С.к. или и.в. трепростинил е одобрен за третман на пациенти со WHO-FC IV во САД. Иако нема соодветни студии и.в. илипрост е одобрен за употреба на Нов Зеланд.
- Иако амбрисентан, босентан и силденафил се одобрени за WHO-FC IV пациенти во САД, само мал дел од овие пациенти се вклучени во рандомизирани контролирани студии. Најголемиот број од експертите ги препорачуваат овие лекови како втора линија на избор кај тешко болни пациенти.
- Кај WHO-FC IV пациенти треба да се разгледа можноста за иницијална комбинирана терапија.
- Во случај со неадекватен клинички одговор, треба да се вклучи секвенционална комбинирана терапија. Комбинираната терапија може да вклучува ЕРА + фосфодиестераза тип 5 инхибитор, или простаноид + ЕРА, или простаноид + фосфодиестераза тип 5 инхибитор. Соодветни протоколи за времето и дозирањето на лековите кај комбинираната терапија с'е уште не се дефинирани. Во експертските центри треба да се разгледа можноста за тројна терапија.
- БАС и/или белодробна трансплантација е индицирана за пациенти со неадекватен клинички одговор на медикаментозната терапија, или ако медикаментозниот третман не е достапен. Овие процедури треба да се изведуваат само во центри со искуство.

Таблела број 15. Препораки за ефикасноста на специфичната терапија со лекови, балон атријална септостомија и трансплантација за пулмонална артериска хипертензија (група 1) според WHO функционалните класи (WHO-FC).

Мерка/Третман	Класа на препорака-ниво на доказ		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC
IV			
Калциум канал блокатори	I-C	I-C	-
Ендотелин рецепр антагонисти			
Ambrisentan	I-A	I-A	IIa-C
Bosentan	I-A	I-A	IIa-C
Sitaxentan	IIa – C	I – A	IIa-C
Фосфодиестераза тип 5 инхибитори			
Sildenafil	I-A	I-A	IIa-C
Tadalafilb	I-B	I-B	IIa-C
Простаноиди			
Veraprost	–	IIb – B	–
Epoprostenol (интравенски)	–	I – A	I – A
Poprost (инхалаторно)	–	I – A	IIa – C
Poprost (интравенски)	–	IIa – C	IIa – C
Treprostinil (супкутано)	–	I – B	IIa – C
Treprostinil (интравенс.)	–	IIa – C	IIa – C
Treprostinil (инхалат.)	–	I-B	IIa-C
Иницијална комбинирана тер. со лекови	–	–	IIa – C
Секвенционална комбинирана терапија	IIa – C	IIa – B	IIa – B
Балон атријална септостомија	–	I – C	I – C
Белодробна трансплантација	–	I – C	I – C

Клиничкиот тек на ПХ и прогресивно влошување, со епизоди на акутна декомпензација. Тешко е да се предвиди кога ќе дојде до смрт, затоа што смртта може да се случи нагло или бавно за прогресивна срцева слабост. Се покажало дека лекарите кои ги лекуваат пациентите често пати се преоптимистични и често не ги разбираат желбите на пациентите. Потребна е отворена и чувствителна комуникација која на пациентот ќе му овозможи планирање, како и дискусија за нивните стравови, грижи и желби. Дискусијата во однос на прогнозата треба да започне со поставување на дијагнозата. Ако на пациентот не му се каже реалната прогноза, се ограничува нивната можност да бидат на местото на кое сакаат на крајот од нивниот живот. Многу е битна и психолошката и социјалната поддршка.

Специфични групи на пациенти со пулмонална хипертензија

- **Пулмонална хипертензија кај деца.** Пулмоналната хипертензија кај деца има специфика, бидејќи белите дробови кај децата сè уште се во фаза на раст. Децата со пулмонална хипертензија имаат просечно преживување од 10 месеци во однос на 2,8 години кај возрасните. Најчесто пулмоналната хипертензија кај деца е асоцирана со срцеви болести или е идиопатска/херидитарна пулмонална хипертензија. Сè почеста причина за ПХ кај деца е прематуритетот. Според постарите студии ИПАХ кај деца е вазореактивна кај 40%, но спред поновите студии овој процент е од 10-15%. Децата со пулмонална хипертензија имаат поизразени симптоми во однос на возрасните. Синкопата е честа. Десносрцева слабост доцна се развива и може да настапи смрт пред појавата на знаци за срцева слабост. Дијагностичкиот и терапискиот пристап во основа е сличен како кај возрасните. Некои деца имаат драматичен одговор на терапијата. Потребно е адаптирање на дозите, за што постојат само неколку студии. Битно е навремено лекување на респираторните инфекции. Употребата на антикоагулантна терапија е контраверзна, нема студии за деца. Има неколку неконтролирани студии со босентан кои укажаа на позитивни резултати, слични како кај возрасните пациенти. Поради тоа е одобрена нова педијатриска формулација на овој лек.

Силденафилот исто така покажал извесна ефикасност. Индикациите за епопростенол се слични како кај возрасните. Се зголемува и бројот на деца кои се на комбинирана терапија.

Табела број 16. Препорака за ПАХ кај деца.

	Класа	Ннд
Дијагностиката на ПХ која е одредена кај возрасните треба да се примени и кај децата	Па	С
Терапевтскиот алгоритам за ПХ, одреден кај возрасните, треба да се примени и кај децата	Па	С

- **Пулмонална хипертензија кај вродени срцеви шантови.** Пулмоналната хипертензија кај вродени срцеви шантови е класифицирана во група 1 на ПХ. Се смета дека преваленцата на ПАХ е околу 5-10% од лицата со КСБ. Оваа форма на пулмонална хипертензија се јавува кај деца со вродени срцеви маани кај кои постои шант и кај кои доаѓа до развој на Еисенменгер-ов синдром. Постојаното изложување на крвните садови на белите дробови на зголемен крвен проток, како последица на системско-пулмоналниот шант, доведува до типична пулмонална опструктивна артериопатија (како кај другите форми на ПАХ) и до зголемена ПВР. Симптомите се слични како другите форми на ПАХ: диспнеја, замор и синкопа. Пациентите со Еисенменгер-ов синдром често имаат хемоптизии, апсцеси во мозокот, коагулациони абнормалности и нагла срцева смрт. Овие лица имаат краток животен век, иако понекогаш можат да достигнат трета или четврта декада. Од листите за трансплантација на пациенти кај кои не е достапен медикаментозен третман, пациентите со Еисенменгер-ов синдром имаат подобро преживување, споредено со пациентите со нетретирана ИПАХ (3 годишно 77% во однос на 35 %). Ова е, веројатно, поради тоа што има хипертрофија на сидовите на ДК и ДК функцијата останува зачувана.

Третманот кај овие лица повеќе се базира на мислењата на експертите отколку на докази изведени од студии. Тие треба да се менаџираат во специјални центри. Секундарната еритроцитоза доведува до подобар транспорт на кислород и затоа треба да се избегнува рутинска флеботомија. Таа треба да се изведува ако хематокритот е над 65%. Според резултатите од една студија, овие пациенти имаат бенефит од употребата на босентан и овој лек е одобрен во Европа за WHO-FC III пациенти со Eisenmenger синдром. Помали искуства, со тип 5 на фосфодиестераза инхибитори, како силденафил и тадалафил укажуваат на позитивни ефекти кај овие пациенти. Препораката за терапија е дадена во табела број 17.

Табела 17. Препораки за ПАХ, асоцирана со конгенитални срцеви шантови.

Препорака	Класа	Ннд
Босентанот е индициран кај WHO-FC III пациенти со Eisenmenger синдром	I	B
Другите ЕРА, фосфодиестераза тип 5 инхибитори и простаноиди треба да се даваат кај пациенти со Eisenmenger синдром	Па	С
Во отсуство на сигнификантна хемоптиза, потребна е орална антикоагулантна терапија кај пациенти со тромбоза на ПА или знаци за срцева слабост	Па	С
Терапија со кислород треба да се примени во случаи каде оваа терапија доведува до конзистентно покачување на артериската кислородна сатурација и намалување на симптомите	Па	С
Ако се присутни симптоми на хипервискозитет, потребна е флеботомија со изоволуменска замена, ако хематокритот е >65%	Па	С
Комбинирана терапија може да се дава кај Eisenmenger синдром	Пб	С
Употребата на ККБ не се препорачува кај Eisenmenger синдром	III	С

- **Пулмонална артериска хипертензија, асоцирана со болести на врзното ткиво (БВТ).** Пулмоналната артериска хипертензија е добро позната компликација кај болестите на врзното ткиво (системска склеродерма, системски еритоматозен лупус, мешана врзно-тквивна болест и помалку кај реуматоиден артритис, дерматомизитис и Сјогренов синдром.

Најчесто се јавува кај системската склероза (преваленца 7-12%), посебно кај CREST синдромот. ПАХ може да се јави поради интерстицијална белодробна фиброза, или изолирана пулмонална артериопатија, или болест на левото срце. Битно е да се одреди механизмот на настанување.

Споредено со ИПАХ, ПАХ кај БВТ се јавува почесто кај жени, постари, почесто има конкомитантни болести и има пократко преживување. Клиничката манифестација е слична како кај ИПАХ. Високо-резулитивната КТ е корисна за да се утврди дали има асоцирана интерстициелна болест на БД. Кај пациентите со системска склероза, потребен е скрининг со доплер-ехокардиографија еднаш годишно, а кај другите болести на врзното ткиво при појава на симптоми.

Терапијата на основната болест со имunosупресивни лекови, кортикостероиди и циклофосамид може да доведе до подобрување и на пулмоналната хипертензија. Во однос на специфичната терапија за ПХ треба да се следат општите препораки. Процентот на респондери е понизок во однос на ИАПХ.

Табела 18. Препорака за ПАХ, асоцирана со болести на врзното ткиво (БВТ).

	Класа	Ннд
Кај пациенти со ПАХ, асоцирана со БВТ, се препорачува истиот алгоритам за третман како кај ИПАХ	I	A
Ехокардиографски скрининг за откривање на ПХ се препорачува кај симптоматски пациенти со склеродерма спектатрот на болести	I	B
Ехокардиографски скрининг за откривање на ПХ се препорачува кај симптоматски пациенти со сите други БВТ	I	C
ДСК е индицирана кај сите пациенти со суспектна ПАХ, асоцирана со БВТ, особено ако е потребна специфична терапија	I	C
Орална антикоагулантна терапија се препорачува на индивидуална база	IIa	C
Ехокардиографски скрининг за откривање на ПХ може да се препорача кај асимптоматски пациенти со склеродерма спектатрот на болести	IIb	C

- Пулмонална артериска хипертензија, асоцирана со портална хипертензија.** ПАХ е добро позната компликација на порталната хипертензија. Поверојатно е дека самата портална хипертензија, а не болеста на црниот дроб е главен ризик фактор за развој на ПАХ. ПАХ, асоцирана со портална хипертензија (порто-пулмонална хипертензија) претставува околу 10% од ПАХ популацијата. Се верува дека 1-2 % од пациентите со црnodробна болест и портална хипертензија развиваат ПАХ, но преваленцата на ПАХ може да достигне 5% кај пациентите со напредната болест на црниот дроб, кај кои се разгледува можноста на црnodробна трансплантација. Скрининг е потребен кај симптоматските пациенти и кај пациентите кандидати за црnodробна трансплантација. Изразена пулмонална хипертензија е контраиндикација за црnodробна трансплантација. Треба да се следат општите препораки за третман на ПАХ. Не се препорачува орална антикоагулантна терапија поради ризикот од крвање.

Табела број 19. Препорака за ПАХ, асоцирана со портална хипертензија.

	Класа	Ннд
Ехокардиографски скрининг за откривање на ПАХ, се препорачува кај симптоматски пациенти со црnodробна болест и/или се кандидати за црnodробна трансплантација	I	B
Кај пациенти со ПАХ, асоцирана со портална хипертензија, потребно е да се следи истиот алгоритам за третман како кај ИПАХ, земајќи ги во предвид и коморбидитетите	IIa	C
Антикоагулантна терапија не се препорачува ако постои зголемен ризик од крвање	III	C
Сигнификантна ПАХ е контраиндикација за црnodробна трансплантација ако средниот ПАП $\geq 35\text{mmHg}$ и/или ПВП $\geq 250\text{diny.s.cm}$	III	C

- **Пулмонална хипертензија, асоцирана со ХИВ инфекција.** Со употреба на антиретровирусната терапија и агресивното лекување на опортунистичките инфекции се продолжи очекуваниот животен век на пациентите со ХИВ. Поради тоа се зголеми временскиот период во кој можат да се јават кардиоваскуларни болести, како дилатативна кардиомиопатија, болести на перикардот, неинфективен тромботичен ендокардитис, акцелерирана атеросклероза и ПАХ. Преваленцата на ПАХ кај пациентите со ХИВ е 0.1-0.5%, со пресметана инциденца од 0.1% годишно. Патогенезата на ПАХ останува нејасна и не е поврзано со директното влијание на вирусот. Клиничката слика е слична како кај ИПАХ. Во времето на поставување на дијагнозата пациентите се во напредната WHO-FC. Пациентите можат да имаат и други ризик фактори за ПАХ како црнодробно заболување (хроничен хепатитис Ц или Б), изложеност на лекови и токсини, пулмонален емболизам како резултат на и.в. употреба на дроги. Повеќе од 80% од пациентите со ПАХ, асоцирана со ХИВ инфекција, се добро контролирани со антиретровирусна терапија. Не е потребен скрининг кај симптоматските пациенти со ХИВ. Ехокардиографија се препорачува кај лица со неочекувана диспнеа. ПАХ е независен ризик фактор за смрт кај пациентите со ХИВ инфекција. Кај пациенти со ПАХ, асоцирана со ХИВ инфекција, потребно е да се следат истите алгоритми за третман како кај ИПАХ, земајќи ги во предвид коморбидитетите и интеракциите со лекови. Овие пациенти обично не се респондери на акутниот тест за вазореактивност и не е потребна терапија со ККБ. При употреба на силденафил, потребно е прилагодување на дозата ако истовремено се земаат ритонавир или салвиновир. Антикоагулантна терапија не се препорачува поради ризикот од крвавење. ХИВ инфекцијата, општо земено, е критериум кој ја исклучува можноста за белодробна трансплантација. Препораките се сумирани во Табела број 20.

Табела број 20. Препорака за ПАХ, асоцирана со ХИВ инфекција.

	Класа	Ннд
Ехокардиографијата е индицирана кај пациенти со необјаснета диспнеа за детекција на ХИВ, асоцирани кардиоваскуларни компликации	I	C
Кај пациенти со ПАХ, асоцирана со ХИВ инфекција, потребно е да се следат истите алгоритми за третман како кај ИПАХ, земајќи ги во предвид коморбидитетите и интеракциите со лекови	IIa	C
Антикоагулантна терапија не се препорачува поради ризикот од крвавење	III	C

ПУЛМОНАЛНА ВЕНО-ОКЛУЗИВНА БОЛЕСТ И ПУЛМОНАЛНА КАПИЛАРНА ХЕМАНГИОМАТОЗА (група 1'). Пулмонална вено-оклузивна болест (ПВОб) и пулмонална капиларна хемангиоматоза се ретки причини за ПАХ. Тие се класифицирани во посебна подгрупа 1', поради разликите кои постојат во однос на другите форми на ПАХ група 1. Репортирани се помалку од 200 случаи со овие болести. Дијагнозата на ПВОб се поставува врз основа на клиничкото сомневање, физикалниот преглед, бронхоскопијата и радиолошкиот наод. Пациентите многу почесто имаат тешка хипоксемија и помал дифузионен капацитет за јаглерод моноксид, споредено со другите форми на ПАХ, поради присутниот интерстициелен белодробен едем. Дијагностичка метода на избор кај овие пациенти е високорезолутивната КТ. Бронхоскопијата со бронхоалвеоларната лаважа се корисни дијагностички методи, поради тоа што ПВОб е често асоцирана со окултни алвеоларни хеморагии. ПНП е скоро секогаш нормален кај ПВОб, затоа што патолошките промени се случуваат на малите венули и не ги зафаќаат поголемите пулмонални вени. Тестот за вазореактивност може да се искомплицира со акутен белодробен едем.

Табела број 21. Препорака за пулмонална вено-оклузивна болест (ПВОб)

	Класа	Ннд
Кај пациентите со пулмонална вено-оклузивна болест индицирано е насочување кон центар за трансплантација веднаш по поставувањето на дијагнозата	I	C
Пациентите со пулмонална вено-оклузивна болест треба да се третираат во центри со значајно искуство за ПАХ поради ризикот од белодробен едем по започнувањето на ПАХ специфична медикаментозна терапија	IIa	C

Пулмоналната капиларна хемангиоматоза понекогаш е тешко да се разликува од ПВОб и често тоа може да се направи само врз основа на патолошкиот наод.

ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЈА КАКО РЕЗУЛТАТ НА БОЛЕСТИ НА ЛЕВОТО СРЦЕ (ГРУПА 2). Најзначајниот дел од напредокот во терапијата, постигнат кај пулмоналната хипертензија, е направен кај ПАХ. Во исто време, речиси и да нема прогрес во напредокот на далеку почестиот тип на ПХ, а тоа е ПХ кај левострана срцева болест, белодробна болест и ХТЕПХ. И покрај недостатокот на соодветни податоци, лековите кои се со докажана ефикасноста кај ПАХ, се употребуваат сè почесто и кај другите форми на ПХ. Иако тоа може да биде оправдано кај некои внимателно селектирани пациенти, може да биде бескорисно, па дури и штетно кај многу други. Пулмоналната хипертензија укажува на лоша прогноза кај пациентите со хронична срцева слабост. Во една студија, mortalitetот на пациентите по 28 месеци бил 57% кај пациентите со умерена ПХ, споредено со 17% кај оние без ПХ.

Дијагноза. Дијагностичкиот пристап е сличен како кај пациентите со ПАХ. Ехокардиографијата е најкорисната алатка за скрининг. Дијастолна дисфункција на ЛК не треба да се очекува кај пациенти со дилатирана лева преткомора, атријална фибрилација, карактеристични промени на протокот низ митралната валвула, пулмоналниот венски проток, ткивниот доплер и ЛВ хипертрофија. Обично се воочува ЛВ дисфункција, ЛВ хипертрофија, зголемена лева преткомора, атријална фибрилација, карактеристични промени во митралниот проток, промени во протокот во пулмоналните вени и промени на ткивниот доплер на ниво на митралниот анулус.

Табела број 22. Фактори во прилог на дијагноза на ЛВ дијастолна дисфункција во присуство на пулмонална хипертензија, одредени со Доплер ехокардиографија.

Клинички карактеристики
Возраст > 65 Покачен СКП Покачен пулсен притисок Обезност, метаболен синдром Хипертензија Коронарна артериска болест Дијабетес меллитус Атријална фибрилација
Ехокардиографија
Зголемување на десната преткомора Концентрично ремоделирање на ЛВ (релативно дебелина на сидот > 0.45) ЛВ хипертрофија Присуство на ехокардиографски индикатори за покачени притисоци на полнење на ЛВ
Реевалуација (по ехокардиографијата)
Симптоматски одговор на диуретици Претерано зголемување на систолниот крвен притисок при активност Реевалуација на РТГ на граден кош, конзистентен со срцева слабост

Иако зголемените притисоци на полнење на ЛВ можат да се проценат со Доплер ехокардиографија, може да бидат потребни и инвазивни мерења на PWP и ЛВ енд-дијастолен притисок, за да се потврди дијагнозата на ПХ, асоцирана со болест на левото срце. ПНП и ЛВ енд-дијастолен притисок може да бидат и „псевдонормални,, , особено кај пациенти кои се третирани со диуретици. Корисноста од одредувањето на плазма нивото на БНП за дијагноза на левострана срцева болест не е добро утврдена, поради тоа што покачување на БНП може да се види и кај двете патофизиолошки состојби.

Терапија. Во моментот нема специфична терапија за ПХ како резултат на болест на левото срце. Многу лекови (вклучувајќи диуретици, нитрати, хидралазин, АКЕ инхибитори, бета адренорецептор блокатори, инотропни агенси) или интервенции (имплантација на ЛВ помошни направи, валвуларна хирургија, ресинхронизациона терапија и срцева трансплантација) можат да го намалаат ПАП побрзо, или побавно, преку намалувањето на притисоците на полнење на ЛВ. Во основа, лекувањето на ПХ, која е последица на болест на левото срце, е во лекувањето на основната болест. Ниту еден лек за лекување на срцевата слабост не е контраиндиран поради присуството на пулмоналната хипертензија. Во неколку студии е анализирана употребата на лековите кои во моментот се препорачани за ПАХ. Рандомизираните контролирани студии, во кои се евалуирал ефектот на хроничната употреба на епопростенол и босентан кај напредната срцева слабост, биле прекинати поради зголемената стапка на настани, во групата третирана со овие лекови, споредено со групата која била на конвенционална терапија. Резултатите од една мала студија сугерираат дека сиденафилот може да го зголеми капацитетот за физичка активност и да го подобри квалитетот на живот кај пациентите со ПХ, последица на болест на левото срце. Но, во историјата на медикаментозната терапија на срцевата слабост има многу примери на лекови, каде лековите имале донекаде позитивни ефекти, а потоа се покажало дека се штетни, како што е тоа со фосфодиестераза тип-3 инхибиторите. Поради тоа, употребата на лекови, специфични за ПАХ, не се препорачува кај ПХ која е настаната како последица на болест на левото срце, додека не се добијат податоци од долготрајни студии. Хируршкото лекување на митрална валвуларна болест може да доведе до намалување на пулмоналната хипертензија, недели до месеци по оперативниот зафат, дури и кај пациенти кај кои ПХ била ризичен фактор за операција.

Табела број 23. Препорака за ПХ како последица на болест на левото срце.

	Класа	Ннд
Оптималниот третман на основната срцева болест се препорачува кај пациентите со ПХ, како последица на болест на левото срце	I	C
Пациентите со ПХ, како последица на болест на левото срце (табела 2), треба да се вклучат во рандомизирани контролирани студии за употреба на специфични лекови за ПАХ	IIa	C
Зголемените притисоци на полнење на левото срце може да се проценат со Доплер ехокардиографија	IIb	C
Инвазивните мерења на PWP или ЛВ енд-дијастолен притисок може да се потребни за потврдување на дијагнозата на ПХ, како последица на болест на левото срце	IIb	C
Десно-срцева катетеризација може да се изведе кај пациенти со ехокардиографски знаци кои сугерираат тешка пулмонална хипертензија кај пациенти со болест на левото срце	IIb	C
Употребата на ПАХ специфична медикаментозна терапија не се препорачува кај пациенти со ПХ која е последица на болест на левото срце	III	C

ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЈА КАКО РЕЗУЛТАТ НА БОЛЕСТИ НА БЕЛИТЕ ДРОБОВИ И ХИПОКСИЈА (ГРУПА 3). Кај хроничните белодробни болести појавата на пулмонална хипертензија укажува на пократко преживување. ПХ е лош прогностички знак кај интерстициелните белодробни болести и ПАП е најважниот предиктор за морталитетот.

Дијагноза. Клиничките симптоми и знаци на ПХ е тешко да се идентификуваат кај пациенти со респираторни болести. Периферните едеми кај пациентите со ХОББ не мора да се знаци за

десна срцева слабост, бидејќи можат да се јават како последица на ефектот на хипоксемијата и хиперкапнијата на системот ренин-ангиотензин-алдостерон. Понатаму, придружната левострана срцева болест која, исто така, е често асоцирана со хроничната респираторна болест може да придонесува за покачување на ПАП.

Ехокардиографијата е најдобрата метода за утврдување на постоењето на ПХ и се препорачува како скрининг кај овие пациенти. Дијагностичката вредност на оваа метода кај напредната форма на респираторна болест е помала отколку кај ПАХ. Реална проценка на систолниот ПАП е изводлива само кај ограничен број на случаи. Одредувањето на систолниот ПАП може да биде неточно. Специфичноста на систолниот ПАП во детекција на ПХ е мала, иако негативната предиктивна вредност е прифатлива.

Индикации за ехокардиографија за скрининг на ПХ кај пациенти со ХОББ се: 1) исклучување на сигнификантна ПХ; 2) евалуација на конкомитантна болест на левото сеце; 3) селекција на пациенти за десно-срцева катетеризација.

Дефинитивната дијагноза на ПХ се базира на мерењата, добиени со десно-срцева катетеризација.

Индикации за десно-срцева катетеризација кај напредната белодробна болест се: 1) точна дијагноза на ПХ кај пациенти кои се кандидати за оперативен третман (трансплантација на бели дробови, редукција на волуменот на белите дробови); 2) суспектна неочекувана кај спесифични болести ПХ, погодна за вклучување на пациентите во контролирани рандомизирани студии за ПАХ специфична медикаментозна терапија; 3) чести епизоди на десно-вентрикуларна срцева слабост и 4) неконклузивен ехокардиографски преглед кај случаи со висок степен на сомневање.

Терапија. Во моментот нема специфична терапија за ПХ, асоцирана со ХОББ или интерстициелно белодробно заболување. Се покажало дека долготрајната администрација на кислород парцијално ја намалува прогресијата на ПХ кај ХОББ. Сепак, со овој третман, ПАП ретко се враќа на нормалните вредности и структурните абнормалности на пулмоналните крвни садови остануваат непроменети. Кај интерстициелните белодробни болести, улогата на долготрајната терапија со кислород врз прогресијата на ПХ е помалку јасна. Третманот со конвенционални вазодилататори не се препорачува, затоа што тие можат да ја нарушат гасната размена и поради недостаток на ефикасност при долготрајна употреба. Објавените искуства со ПАХ специфична терапија се мали. Третман на избор за пациентите со ХОББ, или интерстициелни болести на белите дробови и асоцирана ПХ кои се хипоксемични е долготрајна терапија со кислород. Пациентите со ПХ како последица на белодробна болест (се карактеризира со диспнеа која не може да се објасни само со белодробните нарушувања и среден ПАП систолен $>+40-45\text{ммХг}$ во мир) треба да се препратат во експертски центри и да се вклучат во клинички студии за ПАХ специфична медикаментозна терапија. И потребата на ПАХ специфична терапија кај пациенти со ХОББ или интерстициелна болест на белите дробови и среден ПАП $<40\text{ммХг}$ не се оправдува, поради недостаток на систематични податоци за нивната сигурност или ефикасност.

Табела број 24. Препорака за ПХ како последица на белодробна болест.

	Класа	Ннд
Ехокардиографијата се препорачува како скрининг за проценка на ПХ како последица на белодробна болест	I	C
Десносрцевата катетеризација се препорачува за дефинитивна дијагноза на ПХ како последица на белодробна болест	I	C
Оптимален третман на основното белодробно заболување, вклучувајќи и долготрајна терапија со кислород кај пациенти со хипоксемија, се препорачува кај пациенти со ПХ како последица на белодробна болест	I	C
Пациентите со ПХ како последица на белодробна болест треба да се вклучат во рандомизирани контролирани студии за употреба на специфични лекови за ПАХ	IIa	C
Употребата на ПАХ специфична медикаментозна терапија не се препорачува кај пациенти со ПХ која е последица на белодробна болест	III	C

ХРОНИЧНА ТРОМБОЕМБОЛИСКА ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЈА (ГРУПА 4).

ХТЕПХ е една од најпревалентните форми на ПХ. Сепак, не е можно да се одреди вкупната преваленца на ХТЕПХ, затоа што сите пациенти немаат историја за акутен пулмонален емболизам. Додека акутниот пулмонален емболизам може да биде клинички нем, има акумулирачки докази дека ХТЕПХ исто така може да се развие во отсуство на претходен пулмонален емболизам. Кај овие случаи болеста е веројатно иницирана од тромботични или од инфламаторни лезии на пулмоналната васкулатура. Кога облитерацијата на крвниот сад ќе биде доволна да доведе до покачување на ПАП, процесот на пулмонално васкуларно ремоделирање е започнат и прогредира кон развој на ПХ дури и во отсуство на понатамошни тромбоемболички настани. Определени состојби се асоцирани со зголемен ризик за ХТЕПХ, вклучувајќи претходна спленектомија, присуство на вентрикуло-атријален шант за третман на хидроцефалус, миелопролиферативни заболувања и хронични инфламаторни болести на цревата. Не е познат точниот механизам на поврзаноста.

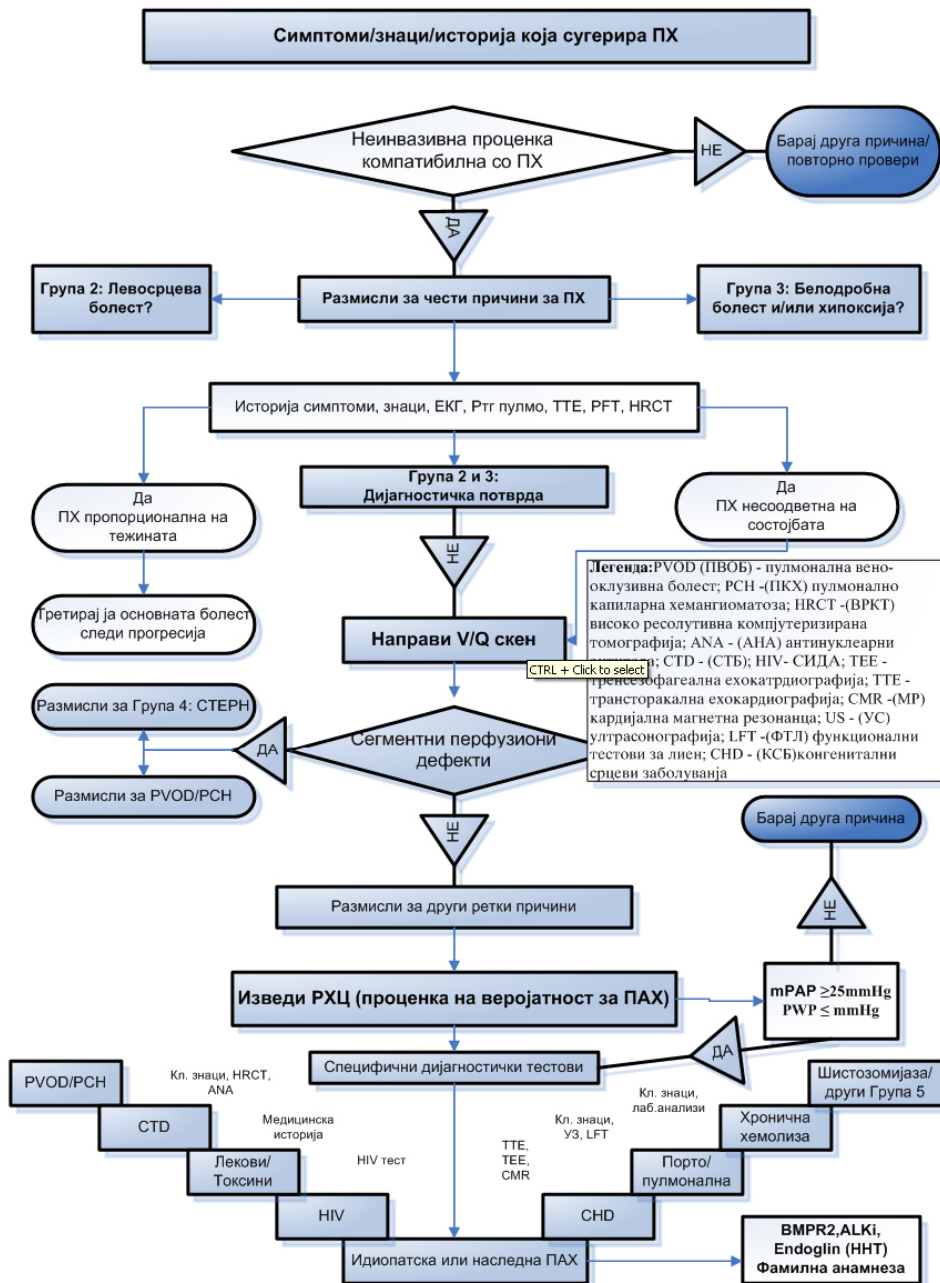
Дијагноза. Секој пациент со необјаснета пулмонална хипертензија треба да се реevalуира за постоење на хронична тромбоемболичка пулмонална хипертензија. Сомневањето треба да биде големо кога постои анамнеза за претходен венски тромбоемболизам. Пациентите кои преживеале акутна тромбоемболија треба да се следат за евентуална појава на хронична тромбоемболичка пулмонална хипертензија. Ако се појават симптоми и знаци на ПХ, или деснострани срцева слабост во текот на нивниот интра-хоспитален престој, потребно е по отпуштањето од болница ехокардиографски да се следат (обично по 3 и 6 месеци) за да се утврди дали ПХ е решена. Кај пациенти со необјаснета пулмонална хипертензија, потребно е да се направи вентилационо-перфузионон тест. Нормален наод на овој тест исклучува хронична тромбоемболичка пулмонална хипертензија. Мулти-слајсна КТ ангиографија се препорачува кога вентилационо-перфузиониот тест е неодреден или укажува на перфузиони дефекти. Нема доволно докази дека нормалната КТ ангиографија исклучува операбилна ХТЕПХ. Ако вентилационо-перфузиониот тест и/или КТ ангиографијата покажат знаци компатибилни со ХТЕПХ, пациентот треба да се препрати во центар со соодветно искуство за медикаментозен и хируршки третман. За донесување на соодветна терапевтска стратегија, потребно е да се направи деснострани срцева катетеризација и класична пулмонална ангиографија. Конечната дијагноза се поставува со присуство на прекапиларна ПХ (среден ПАП 25 ммХг, РWP 15 ммХг, ПВР >2 Њоод унитс) кај пациенти со мултипли хронични/организираны оклузивни тромби/емболи во еластичните пулмонални артерии (главна, лобарна, сегментна, субсегментна).

Терапија. Пациентите со дијагностицирана хронична тромбоемболичка пулмонална хипертензија треба доживотно да примаат антикоагулантна терапија со ИНР помеѓу 2.0 и 3.0. Одлуката каква треба да биде терапијата на овие пациенти треба да се донесе во специјализиран центар во консултација на кардиолог, рендгенолог и хирург. Пулмонална ендартеректомија (ПЕА) е третман на избор за лекување на хронична тромбоемболичка пулмонална хипертензија и е потенцијално куративна опција. Пациентот не треба да се прогласи за инооперабилен, без мислење од искусен хирург. Врз одлуката за хируршко лекување влијае локализацијата и раширеноста на тромбите во релација со степенот на ПХ, како и возраста и коморбидитетите. Проксималните, организирани тромби, се идеална индикација, додека повеќе дистални тромби можат да ја спречат успешната процедура. По ефикасна интервенција може да се очекува драматичен пад на пулмоналната васкуларна резистенција и скоро нормализација на пулмоналната хемодинамика.

Применета на специфична терапија за ПАХ може да игра улога кај селектирани пациенти во следните три случаи: 1) ако пациентите не се кандидати за операција; 2) ако пре-оперативниот третман се смета за соодветен за да ја подобри хемодинамиката; 3) ако пациентот остане со симптоматска резидуална/рекурентна ПХ по хируршка ПЕА. Неколку неконтролирани студии сугерираат дека простаноидите, ЕРА и фосфодиестераза тип 5 инхибиторите може да доведат до хемодинамско и клиничко подобрување кај пациентите со ХТЕПХ, независно дали се операбилни, или неоперабилни. Во моментот за ХТЕПХ не е одобрена медикаментозна терапија во САД и во Европа. Билатерална белодробна трансплантација е опција за напреднати случаи кои не одговараат за ПЕА.

Табела број 25. Препорака за ХТЕПХ третман.

	Класа	Ннд
Дијагнозата на ХТЕПХ се поставува со присуство на прекапиларна ПХ (среден ПАП 25 ммХг, РWP 15 ммХг, ПВР >2 Wood units) кај пациенти со мултипли хронични/организирани оклузивни тромби/емболи во еластичните пулмонални артерии (главна, лобарна, сегментна, субсегментна)	I	C
Кај пациенти со ХТЕПХ се препорачува доживотна антикоагулација	I	C
Хируршка ПЕА се препорачува за третман на пациенти со ХТЕПХ	I	C
Ако вентилационо-перфузиониот тест и/или КТ ангиографијата покажат знаци, компатибилни со ХТЕПХ, пациентот треба да се препрати во центар со соодветна експертиза за хируршка ПЕА	IIa	C
Селекцијата на пациенти за операција треба да е базирана на раширеноста и локализацијата на организираните тромби, степенот на ПХ и присуството на коморбидитети	IIa	C
ПАХ специфична медикаментозна терапија може да биде индицирана кај селектирани пациенти, како оние кои не се кандидати за хирургија, или со резидуална ПХ по ПЕА	IIb	C



РЕФЕРЕНЦИ

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009, ESC Guidelines, www.escardio.org.
2. Предвидено ажурирање на 8 години.
3. Следното ажурирање е предвидено за 2017 година.