

Opterećenje desnog srca u plućnoj hipertenziji

Paradžik, Stela

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:302572>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Stela Paradžik

Opterećenje desnog srca u plućnoj hipertenziji

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu, pod vodstvom mentorice doc.dr.sc. Gordane Pavliše, dr.med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KRATICA

PVR – plućni vaskularni otpor (eng. pulmonary vascular resistance)

WSPH – Svjetski simpozij o plućnoj hipertenziji (eng. World Symposium on Pulmonary Hypertension)

mPAP – srednji plućni arterijski tlak (eng. mean pulmonary arterial pressure)

PWP – zaglavni tlak (eng. pulmonary wedge pressure)

WU – Woodova jedinica (eng. Wood units)

PAH – plućna arterijska hipertenzija (eng. pulmonary arterial hypertension)

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

CTEPH – plućna hipertenzija nastala zbog kronične tromboembolijske bolesti (eng. chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

RHC – kateterizacija desnog srca (eng. right heart catheterization)

RAAS – renin–angiotenzin–aldosteron sustav (eng. renin–angiotensin–aldosterone system)

BNP – moždani natriuretski peptid (eng. brain natriuretic peptide)

hsTn – troponin visoke osjetljivosti (eng. high sensitivity troponin)

EKG – elektrokardiogram

CT – kompjutorizirana tomografija (eng. computed tomography)

PASP – sistolički tlak u plućnoj arteriji (eng. pulmonary arterial systolic pressure)

TRV – brzina trikuspidalne regurgitacije (eng. tricuspid regurgitation velocity)

MR – magnetska rezonanca

cGMP – ciklički gvanozin monofosfat (eng. cyclic guanosine monophosphate)

PDE–5 – fosfodiesteraza tip 5 (eng. phosphodiesterase type 5)

PEA – plućna endarterektomija (eng. pulmonary endarterectomy)

BPA – balonska plućna angioplastika (eng. balloon pulmonary angioplasty)

BAS – balonska atrijska septostomija (eng. balloon atrial septostomy)

ECMO – ekstrakorporalna membranska oksigenacija (eng. extracorporeal membrane oxygenation)

Sadržaj

Sažetak	
Summary	
1. Uvod	1
2. Anatomija i fiziologija.....	1
3. Definicija i klasifikacija.....	5
4. Epidemiologija	8
5. Patogeneza plućne hipertenzije.....	10
5.1. Patogeneza plućne arterijske hipertenzije	10
5.2. Patogeneza plućne hipertenzije nastale zbog bolesti lijevog srca	11
5.3. Patogeneza plućne hipertenzije kod kronične opstruktivne plućne bolesti	11
5.4. Patogeneza plućne hipertenzije kod kronične tromboembolijske bolesti	12
6. Opterećenje desnog srca u plućnoj hipertenziji.....	13
6.1. Definicija i značaj.....	13
6.2. Patofiziologija.....	13
6.3. Klinička slika.....	16
7. Dijagnostika.....	18
7.1 Anamneza i fizikalni pregled	18
7.2. Laboratorijske i funkcionalne pretrage	19
7.3. Neinvazivna dijagnostika.....	19
7.4. Invazivna dijagnostika.....	21
8. Liječenje	22
9. Zahvale	27
10. Literatura.....	28
11. Životopis	31

SAŽETAK

Opterećenje desnog srca u plućnoj hipertenziji

Stela Paradžik

Plućna hipertenzija je definirana srednjim plućnim arterijskim tlakom (mPAP) ≥ 25 mmHg. Zahvaća približno 1% odrasle populacije. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji dijeli se u pet skupina: plućna arterijska hipertenzija, plućna hipertenzija zbog bolesti lijevog srca, plućna hipertenzija zbog bolesti pluća i/ili hipoksije, kronična tromboembolijska plućna hipertenzija i plućna hipertenzija zbog multifaktorskih mehanizama. Posljedica kronične i progresivne plućne hipertenzije je opterećenje desne klijetke, što u konačnici progredira u zatajenje desnog srca. Promjena u frakciji izbacivanja desne klijetke znatno je važniji prognostički čimbenik plućne hipertenzije od promjene vrijednosti plućnog vaskularnog otpora. Najčešći simptomi plućne hipertenzije su progresivna dispneja u naporu i brzo umaranje. S progresijom bolesti, javljaju se znakovi i simptomi zatajenja desne klijetke, koji su posljedica povišenog središnjeg venskog tlaka i smanjenog srčanog minutnog volumena. Najistaknutiji klinički znak zatajenja desne klijetke su periferni edemi. U kasnijim fazama bolesti, nastaje oštećenje funkcije bubrega, jetre i gastrointestinalnog trakta. Dijagnoza plućne hipertenzije i posljedičnog opterećenja desnog srca postavlja se na temelju anamneze i fizikalnog pregleda, laboratorijskih i funkcionalnih pretraga, te korištenjem neinvazivnih i invazivnih dijagnostičkih metoda. Najvažnija metoda probira je ehokardiografija, koja često pobuđuje prvu sumnju na plućnu hipertenziju i opterećenje desnog srca. Definitivna dijagnoza potvrđuje se invazivno, kateterizacijom desnog srca. Skrb za bolesnike sa zatajenjem desnog srca usmjerena je na rješavanje reverzibilnih uzroka akutne dekompenzacije desne klijetke i razvoj strategije za poboljšanje funkcije, što se može postići mijenjanjem predopterećenja, kontraktilnosti i naknadnog opterećenja desne klijetke. Dostupnom farmakoterapijom nastoji se prevladati neravnoteža između vazokonstriktorskih i vazodilatacijskih medijatora, a ona uključuje antagoniste receptora endotelina, inhibitore fosfodiesteraze tip 5, stimulatore topljive gvanilat ciklaze i analoge prostaciklina. Ako je odgovor na farmakoterapiju neadekvatan, a bolest uznapredovala, treba uzeti u obzir mogućnost transplantacije pluća.

Ključne riječi: plućna hipertenzija, opterećenje desnog srca, plućni vaskularni otpor

SUMMARY

Right ventricular load in pulmonary hypertension

Stela Paradžik

Pulmonary hypertension is defined by mean pulmonary arterial pressure (mPAP) ≥ 25 mmHg. About 1% of adults suffer from pulmonary hypertension. The WHO (World Health Organization) classification categorizes pulmonary hypertension into five groups: pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension due to left heart disease, pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxia, chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary hypertension with multifactorial mechanisms. The consequence of chronic and progressive pulmonary hypertension is right ventricular overload, which leads to the right heart failure. Reduced ejection fraction of right ventricle is more important as a prognostic factor for pulmonary hypertension than changes in pulmonary vascular resistance values. The most common symptoms of pulmonary hypertension are progressive dyspnea on exertion, and fatigue. As pulmonary hypertension progresses, signs and symptoms of right heart failure occur, as a result of elevated central venous pressure and decreased cardiac output. The most prominent clinical sign of the right heart failure is peripheral edema. In the late stage of the disease, damage to the function of the kidneys, liver and gastrointestinal tract occurs. The diagnosis of pulmonary hypertension and right heart overload is based on history and physical examination, laboratory and functional tests, non-invasive and invasive diagnostic methods. The most important diagnostic method is echocardiography, which often gives the first suspicion of pulmonary hypertension and right heart overload. The definitive diagnosis is confirmed invasively, by catheterization of the right heart. The care for patients with right heart failure is focused on recognizing the reversible causes of acute right ventricular decompensation and improving function by changing preload, contractility and afterload of the right ventricle. Available pharmacotherapy overcomes the imbalance between vasoconstrictors and vasodilators. It includes endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, stimulators of soluble guanylate cyclase and prostacyclin analogues. If the response to pharmacotherapy is inadequate or disease has progressed, the lung transplantation should be considered.

Key words: pulmonary hypertension, right heart overload, pulmonary vascular resistance

1. Uvod

Primarna uloga desne klijetke i plućne cirkulacije je izmjena dišnih plinova. Budući da se izmjena dišnih plinova događa u tankim, vrlo propusnim alveolarnim membranama, plućni tlak mora ostati nizak kako ne bi nastao plućni edem. Desna klijetka i pluća serijski su povezani s lijevom klijetkom i sistemskom cirkulacijom, te cjelokupan minutni volumen mora proći kroz pluća. Ovaj sustav niskog tlaka i velikog volumena uvjetuje razlike u zahtjevima lijeve i desne klijetke. Osim toga, desna klijetka i plućna cirkulacija moraju se prilagoditi dinamičkim promjenama u volumenu i protoku krvi, koje proizlaze iz disanja, promjene položaja tijela i promjene srčanog minutnog volumena. (1)

Najčešći uzrok zatajenja desnog srca je povećano naknadno opterećenje uzrokovano plućnom hipertenzijom. Prilagođavanje funkcije desne klijetke povećanom naknadnom opterećenju u osnovi je sistoličko, sa sekundarnim povećanjem dimenzija i sistemskom venskom kongestijom. Povećane dimenzije i smanjena frakcija izbacivanja desne klijetke glavni su neposredni uzrok smrti u plućnoj hipertenziji. (2)

1. Anatomija i fiziologija

Normalnom embriogenezom stvara se plućna cirkulacija s arterijskom mrežom koja usko oblaže dišne puteve, kapilarnom mrežom na razini alveola i nepravilnim venskim sustavom koji odvodi krv u lijevo srce. U postnatalnim plućima, krv izlazi iz desne klijetke u glavnu plućnu arteriju čiji je promjer sličan promjeru aorte. Tijekom gestacije i neposredno nakon rođenja, debljina stijenke plućne arterije gotovo je identična debljini stijenke aorte. Postnatalno, zbog smanjenja količine elastičnog tkiva stijenke plućne arterije, ona postaje značajno tanja u odnosu na aortu. Glavna plućna arterija dijeli se na lijevu i desnu glavnu granu, s promjerom svake grane približno upola manjim od promjera glavne plućne arterije. Prije ulaska u pluća, lijeva i desna grana dijele se na lobarne arterije za opskrbu svakog plućnog režnja. Unutar pluća, svaka lobarna arterija dijeli se na prilično nepravilne ogranke koji odgovaraju bronhijalnom stablu. Velike plućne arterije klasificirane su kao elastične, s podlogom koja se sastoji uglavnom od elastičnih vlakana i ponekih glatkih mišića. Stijenka plućnih arterija također sadrži i kolagenska vlakna, fibroblaste

adventicije, uzdužnu elastičnu laminu koja omogućuje ekspanziju tijekom inspiracije i tanku intimu sastavljenu od endotelih stanica. Kako se vaskularni promjer smanjuje, elastične arterije postupno prelaze u mišićne, s većim sadržajem glatkih mišićnih stanica, ali ipak tanjih stijenki od sistemskih arterija istog promjera. (4)

Grananje se nastavlja u male, nemuskularne, preacinarne arteriole koje se nalaze proksimalno od terminalnih bronhiola. Na razini alveola, terminalne arteriole se probijaju u mrežu plućnih kapilara unutar zidova alveola. Kapilare imaju vrlo tanku stijenku koja se sastoji od jednog sloja endotelih stanica. Izmjena dišnih plinova između alveolarnog zraka i krvi odvija se uglavnom unutar plućnog kapilarnog korita, nakon čega krv teče u venule koje se gotovo ne mogu razlikovati po strukturi od arteriola. Dok svaka mala arteriola opskrbljuje određenu jedinicu plućnog tkiva, venule odvođe krv iz nekoliko dijelova pluća. One se ujedinjuju kako bi formirale plućne vene, koje provode oksidiranu krv u lijevu pretklijetku. Pluća također imaju sistemsku krvožilnu opskrbu, bronhijalnu cirkulaciju, koja osigurava dovođenje oksigenirane krv iz sistemske cirkulacije do stijenki dišnih puteva, plućnih arterija i vena. (4)

Plućna vaskulatura jedinstvena je i po volumenu i po funkciji. Tijekom fetalnog života, plućna cirkulacija je krug visokog otpora s malim protokom. Prijelazom u postnatalni život, plućna vaskulatura se širi i tako prima čitav srčani volumen, uz visok protok krvi i nizak intravaskularni tlak. U usporedbi sa sistemskom cirkulacijom, plućne arterije imaju tanje stijenke s manje glatkih mišića, te s relativnim nedostatkom bazalnog tonusa kao posljedica velike proizvodnje endogenih vazodilatatora i manje proizvodnje vazokonstriktora. To rezultira plućnim vaskularnim otporom (eng. pulmonary vascular resistance, PVR) u vrijednosti jedne desetine onog u sistemskom krvotoku. U plućima odraslih, čimbenici koji kontroliraju plućni protok krvi su vaskularna struktura, gravitacija, mehanički učinci disanja i utjecaj neurohumoralnih čimbenika. Iako je autoregulacija značajka većine sistemskih krvnih žila, ovaj fenomen ne postoji u plućnoj cirkulaciji odraslih. Plućna cirkulacija se, također, funkcionalno razlikuje od sistemske po tome što plućne arterije provode miješanu vensku krv. Iz plućnih arterija, deoksigenirana krv kanalizira se kroz alveolarne/kapilarne jedinice gdje se događa izmjena plinova, te se plućnim venama vraća u lijevo srce radi distribucije u sistemsku cirkulaciju. (4)

Desna klijetka je tankoslojna struktura u obliku polumjeseca, s jedne strane povezana sa sistemskim venama, a s druge strane s plućnom cirkulacijom. Može se podijeliti na prednji, bočni i donji zid, kao i na bazalni, srednji i apikalni segment. S anatomske stajališta, desna klijetka se ipak češće opisuje u smislu tri komponente: 1) ulaz, koji se sastoji od trikuspidalnog zaliska, korditendineji, i tri ili više papilarnih mišića; 2) trabekulirani vrh (apeks) koji je često vrlo tanak i 3) izlaz ili infundibulum, cjevastu mišićnu strukturu koja podupire pločice plućnog zaliska. Veličina infundibuluma neovisna je o općoj veličini desne klijetke i normalno čini približno 20% krajnjeg dijastoličkog volumena. Crista supraventricularis, supraventrikularni greben ili ventrikuloinfundibularni nabor razdvaja ulazne i izlazne dijelove desne klijetke. (3)

Desna klijetka se morfološki i funkcionalno razlikuje od lijeve klijetke. Morfološki, desna klijetka ima jednoliko grube trabekulacije, više papilarnih mišića, trolisni atrioventrikularni zalistak s pregradnim listićem koji je pomaknut prema apeksu, te potpuno mišićni odvodni trakt, za razliku od aortomitralnog kontinuiteta lijeve klijetke. Volumen desne klijetke veći je za 10–15% od volumena lijeve klijetke, s tanjim slobodnim zidom (3–5 milimetara kod odrasle osobe), i za jednu trećinu do jedne šestine manje mase u odnosu na lijevu klijetku. Utvrđeno je da su kardiomiociti desne klijetke za oko 15% manji od kardiomiocita lijeve klijetke, te da desna klijetka sadrži 30% više kolagena. Smanjenje volumena klijetke i zamjena kardiomiocita vezivnim tkivom mogu pridonijeti oštećenju dijastoličke funkcije desne klijetke u starijih osoba. (3)

Stanična i molekularna ispitivanja koja uspoređuju ljudsku mušku i žensku desnu klijetku, pokazuju da je desna klijetka obično veća u muškaraca, dok je frakcija izbacivanja niža. To može biti povezano s kardioprotektivnim učincima estrogena. U normalnom srcu odraslih, oksidacija masnih kiselina pretežiti je izvor za proizvodnju ATP-a, a ostatak se stvara metabolizmom glukoze. Oksidativni metabolizam troši kisik, ali daje mnogo više ATP-a u usporedbi s citoplazmatskom (anaerobnom) glikolizom. U modelu glodavaca, ekspresija anaerobnih glikolitičkih enzima izraženija je u kardiomiocitima desne klijetke, u usporedbi s lijevom klijetkom, što bi dijelom moglo objasniti veću relativnu rezistenciju desne klijetke na ishemiju. (3)

Opskrba desne klijetke krvlju ima karakteristične značajke u usporedbi s lijevom klijetkom. Koronarni protok u mirovanju niži je u desnoj klijetci, a pojavljuje se i u sistoli i u dijastoli. Zbog tanje stijenke i veće ovisnosti o koronarnom perfuzijskom tlaku, desna klijetka je osjetljivija na

povišenje kavitarnog (a time i intramuralnog) tlaka i na sistemsku hipotenziju. Potrošnja kisika u mirovanju također je niža u odnosu na lijevu klijetku, što rezultira većom rezervom za izdvajanje kisika. Lijeva i desna klijetka međusobno su usko povezane, ne samo septumom, već i preko zajedničkih epikardnih obodnih miocita i perikardijalnog prostora, što predstavlja anatomske osnovu za biventrikularnu funkcionalnu sistoličku i dijastoličku međuovisnost. (3)

Desna klijetka se kontrahira na vrlo sinkroniziran način. Kontrakcija započinje 20 do 50 milisekundi ranije u sinus i apeksu, nego u infundibulumu, što rezultira peristaltičkim izbacivanjem krvi iz klijetke u plućnu arteriju. Za razliku od organizacije protoka krvi u lijevoj klijetci, u kojoj dominiraju vrtlozi, protok unutar desne klijetke je relativno usmjeren, slijedeći glatku zakrivljenu stazu od utoka do izljeva, duž septuma, uglavnom zaobilazeći apeks. To se smatra izravnom posljedicom neobičnog oblika desne klijetke i niskih razina tlaka. Ovo, također, sugerira da je uloga apeksa održavanje glatkog i kontinuiranog protoka krvi, umjesto doprinosa izbacivanju. Desna klijetka sposobna je prilagoditi se na povećano preopterećenje, ali se teže nosi s brzim povećanjima naknadnog opterećenja, odnosno povećanjima tlaka u plućnoj arteriji. Akutni porast preopterećenja ili naknadnog opterećenja povezan je s trenutnom dilatacijom desne klijetke radi očuvanja udarnog volumena. Nakon nekoliko minuta, ova "heterometrijska" prilagodba zamjenjuje se "homeometrijskom", s normalizacijom volumena na kraju dijastole i povećanom kontraktilnošću. (3)

2. Definicija i klasifikacija plućne hipertenzije

Plućna hipertenzija neumoljiva je i progresivna bolest, koja često dovodi do prerane smrti. 2019. godine 6. svjetski simpozij o plućnoj hipertenziji (eng. World Symposium on Pulmonary Hypertension, WSPH) stvorio je 13 radnih skupina sa 124 stručnjaka iz cijelog svijeta, kako bi pregledali i ažurirali najnovije znanstvene dokaze o procjeni, dijagnozi i liječenju plućne hipertenzije. Ažuriranjem svakih pet godina, društvo svjetskih stručnjaka zajedno radi na poboljšanju razumijevanja plućne hipertenzije, jer je liječenje ove bolesti i dalje izazovno, a očekivano trajanje života još uvijek neoptimalno. (5)

1973. plućna hipertenzija je definirana srednjim plućnim arterijskim tlakom (eng. mean pulmonary arterial pressure, mPAP) od ≥ 25 mmHg. (5) Međutim, na 6. WSPH preporučeno je da se kriterij izmijeni u mPAP > 20 mmHg. (5) Izvorna definicija mPAP od ≥ 25 mmHg odabrana je donekle proizvoljno i ne predstavlja gornju granicu normalnog mPAP-a u općoj populaciji. Sve prethodne hemodinamičke studije na zdravim osobama otkrile su da je normalni mPAP približno $14 \pm 3,3$ mmHg, a gornja granica normale 20 mmHg. (5) Ova nova definicija ima znanstvenu prednost, ali čini se da ima manju praktičnu vrijednost. Najveća zabrinutost u vezi s obuhvaćanjem osoba s mPAP-om 21–24 mmHg je rizik od postavljanja dijagnoze i poduzimanja mjera liječenja u osoba koje nemaju tegobe. Uočeno je da osobe s mPAP-om 21–24 mmHg češće napreduju do „očite plućne hipertenzije (mPAP ≥ 25 mmHg)“ u usporedbi s bolesnicima s mPAP-om ≤ 20 mmHg tijekom praćenja kroz 2–3 godine, a također imaju i viši morbiditet i smrtnost u istom vremenskom razdoblju. Na temelju tih podataka, na 6. WSPH zaključeno je da je nova granica mPAP-a > 20 mmHg za dijagnosticiranje plućne hipertenzije klinički opravdana i u najboljem interesu bolesnika. (5)

Plućnu hipertenziju dijelimo na prekapilarnu, izoliranu postkapilarnu ili kombiniranu prekapilarnu i postkapilarnu na temelju vrijednosti zaglavnog tlaka (eng. pulmonary wedge pressure, PWP) i PVR. (5) Prekapilarni podtip plućne hipertenzije karakteriziran je s PWP ≤ 15 mm Hg, i obilježje je plućne arterijske hipertenzije. U postkapilarnom podtipu, PWP je veći od 15mmHg i javlja se kod zatajenja lijeve strane srca. (6) Vrijednost PVR < 3 Woodove jedinice (eng. Wood units, WU) govori u prilog dijagnoze izolirane postkapilarne plućne hipertenzije, a PVR ≥ 3 WU upućuje na kombiniranu prekapilarnu i postkapilarnu plućnu hipertenziju. (5)

Po Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji plućna hipertenzija dijeli se u pet skupina prema kliničkoj prezentaciji, patološkim nalazima, hemodinamskim karakteristikama i pristupu liječenju. (7) Plućna arterijska hipertenzija (eng. pulmonary arterial hypertension, PAH) skupine 1 koja obuhvaća više bolesti sa sličnim patološkim promjenama unutar plućne vaskulature, nekada se nazivala primarnom plućnom hipertenzijom. Preostale 4 skupine nazivale su se sekundarnom plućnom hipertenzijom. (5) Treba naglasiti da od 2003. godine pojmovi "primarna" i "sekundarna" plućna hipertenzija više nisu navedeni u konsenzusu Svjetske zdravstvene organizacije. (8)

Prvu skupinu većinski čini PAH. Radi se o poremećaju karakteriziranom patološkim preoblikovanjem krvnih žila, što rezultira povišenim tlakom u plućnoj arteriji i eventualnom disfunkcijom desne klijetke. (9) Može biti idiopatska, nasljedna, povezana s infekcijom humanim virusom imunodeficiencije, bolestima vezivnog tkiva, portalnom hipertenzijom, lijekovima ili urođenim bolestima srca. Unatoč sve većoj svijesti o PAH, još uvijek se u velikog broja bolesnika dijagnoza postavlja u kasnoj fazi bolesti. Prosječni interval između pojave simptoma i dijagnoze je 18–32 mjeseci. (9) PAH ima najveći klinički značaj zbog svoje agresivne prirode, lošeg preživljenja i ograničenih mogućnosti liječenja. Tijekom posljednja tri desetljeća preživljenje skupine 1 poboljšalo se, ali je i dalje neoptimalno. (5) U ovu skupinu ubrajaju se još i plućna veno-okluzivna bolest, plućna kapilarna hemangiomasioza i plućna hipertenzija povezana sa shistosomijazom. (8)

Plućna hipertenzija skupine 2 najčešća je i nastaje kao posljedica bolesti lijeve strane srca, a to su uglavnom sistolička ili dijastolička disfunkcija lijeve klijetke i/ili valvularna bolest srca. Dijagnoza plućne hipertenzije uzrokovane bolestima lijevog srca postavlja se kada je tlak lijevog atrija (ili njegov surogat, plućni kapilarni tlak) veći od 15 mmHg. (10)

U skupinu 3 ubrajaju se pacijenti s plućnom hipertenzijom zbog plućnih bolesti i/ili hipoksije, kao što su kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), intersticijska plućna bolest, opstruktivna apneja u spavanju i izloženost velikoj nadmorskoj visini. Radi se o prekapilarnom podtipu plućne hipertenzije. (8)

Plućna hipertenzija nastala kao komplikacija kronične tromboembolijske bolesti (engl. chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) svrstava se u skupinu 4. Patološki je karakterizirana organiziranim tromboemboličkim materijalom i vaskularnim preuređivanjem, ali

precizna patogeneza ovog podtipa plućne hipertenzije ostaje nejasna. (11) Ovom skupinom obuhvaćena su i druga stanja opstrukcije plućne arterije, kao što su arteritisi, novotvorine ili urođena stenoza plućne arterije. (8)

U posljednoj, petoj skupini su pacijenti s plućnom hipertenzijom nejasnih, multifaktorijalnih mehanizama, kao u slučajevima zatajenja bubrega, sarkoidoze, mijeloproliferativnih bolesti i hemolitičke anemije. (8) Za mnoge bolesti ove skupine učestalost, etiologija i liječenje i dalje su nepoznati. (12)

3. Epidemiologija plućne hipertenzije

Plućna hipertenzija je kronična i progresivna bolest. Pojava medicinske terapije u posljednjih 20 godina značajno je promijenila percepciju ove bolesti, ali njezino liječenje i dalje predstavlja izazov u kliničkom radu. U prošlosti se plućna hipertenzija smatrala rijetkom bolesti. Po Europskoj definiciji, rijetka bolest je ona s prevalencijom manjom od 1 na 2000. (13) Danas se plućna hipertenzija više ne ubraja u rijetke bolesti. Naprotiv, vjerojatno obuhvaća oko 1% svjetske populacije, a procjenjuje se da u osoba starijih od 65 godina prevalencija iznosi i do 10%. Međutim, skupine ove bolesti međusobno se znatno razlikuju u incidenciji i prevalenciji. (14) U gotovo svim dijelovima svijeta bolesti lijeve strane srca i bolesti pluća postale su najčešćim uzrokom plućne hipertenzije. Neovisno o osnovnoj bolesti, razvoj plućne hipertenzije povezan je s kliničkim pogoršanjem i znatno povećanim rizikom od smrti. (15)

Točna incidencija i prevalencija plućne hipertenzije u svijetu nije poznata, a posebno je teško procijeniti stvarni opseg plućne hipertenzije u zemljama u razvoju, zbog nedostatka odgovarajućih epidemioloških istraživanja i kliničkih studija. (13) Iako je točna prevalencija plućne hipertenzije nepoznata, suvremeni registri nude važne podatke o smrtnosti i učestalosti hospitalizacije. U Sjedinjenim Američkim Državama, u vremenskom razdoblju 2001–2010., procijenjena stopa smrtnosti od plućne hipertenzije iznosila je 6,5 na 100 000, a broj hospitalizacija 131 na 100 000. (16)

Procjenjuje se da je u svijetu 40 000-100 000 bolesnika s dijagnosticiranom PAH, isključujući bolesnike sa zaraznim bolestima. To je vjerojatno podcijenjeno, jer mnogi pacijenti ove skupine plućne hipertenzije, posebno u zemljama u razvoju, još nisu dijagnosticirani niti liječeni. (13) Analiza suvremenih registara pokazuje da se epidemiologija PAH značajno promijenila tijekom posljednja tri desetljeća. Prosječna dob bolesnika pri dijagnozi povećala se i kreće se u rasponu 45–65 godina. PAH se češće javlja u žena, u omjeru žene/muškarci 1.7/1. (9)

Plućna hipertenzija koja nastaje kao komplikacija zatajenja lijevog srca pridonosi lošijoj prognozi osnovne bolesti. Kateterizacijom desnog srca (eng. right heart catheterization, RHC) procijenjeno je da je plućna hipertenzija prisutna u 33–68% slučajeva zatajenja lijevog srca. (13)

Plućna hipertenzija česta je u bolesnika s KOPB–om. Procjenjuje se da 5–50% bolesnika s KOBP-om ima mPAP veći od 25 mm Hg, a procijenjeni broj pacijenata s plućnom hipertenzijom kao posljedicom KOBP-a doseže 25 do 100 milijuna širom svijeta. (13) Progresija plućne hipertenzije u KOPB-u obično je spora, s porastom mPAP manjim od 1 mmHg godišnje. Unatoč tome, prisutnost čak i umjerene plućne hipertenzije značajno povećava smrtnost od KOPB-a, s inverznom korelacijom između vrijednosti mPAP-a i/ili PVR–a i preživljenja. (17)

Procjenjuje se da je prevalencija CTEPH približno jednaka kod muškaraca i žena, a prosječna dob početka bolesti je šesto desetljeće života. U prošlosti se vjerovalo da se CTEPH razvija u 0,1–0,5% pacijenata s plućnom embolijom. Naknadna istraživanja izvijestila su o prevalenciji koja se kreće između 0,4% i 4,8%. Razlike u stopama vjerojatno su odraz razlika proučavanih populacija, metoda probira za CTEPH i duljina praćenja bolesnika. (18)

4. Patogeneza plućne hipertenzije

Plućna hipertenzija je složena skupina poremećaja različitih patofizioloških mehanizama, a zajedničko im je da su svi definirani mPAP–om od 25 mmHg ili većim. Bez obzira na mehanizam, stalno povišen plućni arterijski tlak opterećuje tanku stijenku desne klijetke, inače prilagođenu plućnoj cirkulaciji niskog tlaka. Stanje s vremenom progredira u zatajenje desne klijetke, što je najčešći uzrok smrti u bolesnika s plućnom hipertenzijom. (19)

4.1. Patogeneza plućne arterijske hipertenzije

PAH uglavnom utječe na plućne arterije malog otpora. (9) Svaka vrsta stanice (endotel, glatka muskulatura, fibroblasti) u plućnoj krvožilnoj stijenci igra određenu ulogu u vaskularnoj pregradnji. (20) Patohistološke promjene karakterizirane su hiperplazijom intime, medije i adventicije, in situ trombozom i upalom. Pleksiformna arteriopatija, pojam koji podrazumijeva kapilarne, angioproliferativne vaskularne kanale unutar lumena malih mišićnih arterija, patognomonična je lezija PAH. Patogeneza PAH vjerojatno uključuje više puteva, a ne jedan mehanizam. Prvi od mehanizama je plućna vaskularna disfunkcija, odnosno neravnoteža vazokonstriktorskih i vazodilatorskih medijatora u malim plućnim arterijama. U bolesnika s PAH uočena je povećana proizvodnja vazokonstriktora, kao što su tromboksan, endotelin i serotonin, a smanjena sinteza vazodilatatora prostaciklina, dušikovog oksida i vazoaktivnog crijevnog polipeptida. Ova neravnoteža uzrokuje vazokonstrikciju malih plućnih arterija. Također, tromboksan potiče proliferaciju trombocita, a endotelin potiče proliferaciju glatkih mišića. Razvoju bolesti doprinosi i plućna vaskularna proliferacija uslijed pojačane stanične replikacije i inhibirane apoptoze. Patohistološki, plućna vaskulatura pokazuje infiltraciju upalnim stanicama, što sugerira da i upala doprinosi pregradnji plućnih krvnih žila. Daljnje istraživanje uloge upale u plućnoj hipertenziji dovelo je do spoznaje da su serumske razine upalnih citokina povišene u bolesnika s PAH, a interleukin 6 je najintenzivnije proučavan upalni citokin. (9)

4.2. Patogeneza plućne hipertenzije nastale zbog bolesti lijevog srca

U većini slučajeva radi se o izoliranoj postkapilarnoj plućnoj hipertenziji, pri čemu je porast plućnog tlaka isključivo "pasivan" i uvjetovan je retrogradnim prijenosom tlaka lijevog atrija. (10) Stariji bolesnici s metaboličkim sindromom, atrijskom fibrilacijom ili promjenama na lijevom srcu otkrivenim ehokardiografijom, imaju veliku vjerojatnost da je njihova plućna hipertenzija postkapilarna. (8) Međutim, u nekim slučajevima, u plućnoj vaskulaturi događaju se složene biomehaničke i biološke promjene, koje mogu potrajati čak i kad se razriješi predisponirajuće stanje lijevog srca. (10) Retrogradno povišenje kapilarnog tlaka utječe na funkciju plućnih endotelnih stanica tako da kapilarna ozljeda i naknadna upala induciraju aktivaciju i proliferaciju fibroblasta/miofibroblasta pomoću neurohumoralnih medijatora. To rezultira taloženjem kolagena i zadebljanjem alveolarnih pregrada, paralelno s infiltracijom upalnim stanicama u perivaskularnim prostorima. (10) Hipertrofično preuređivanje distalnih plućnih arterija, fibroza i intraluminalna okluzija također su česti i u PAH, ali pleksiformne lezije, patognomonične za PAH, nedostaju u plućnoj hipertenziji uzrokovanoj bolestima lijevog srca. Obilježje koegzistentne prekapilarne komponente je povećanje transpulmonalnog gradijenta tlaka (eng. transpulmonary pressure gradient, TPG) i PVR-a. (10) Ovaj klinički entitet naziva se kombinirana prekapilarna i postkapilarna plućna hipertenzija, a prognoza bolesti je lošija. Kao i kod drugih vrsta plućne hipertenzije, povećano vaskularno opterećenje dovodi do disfunkcije desne klijetke. (8)

4.3. Patogeneza plućne hipertenzije kod kronične opstruktivne plućne bolesti

Kronična plućna vazokonstrikcija uslijed hipoksije u KOPB-u rezultira pregradnjom plućne vaskulature sa zadebljanjem intime i glatkih mišića medije. Iste promjene uočene su i u plućnoj vaskulaturi pušača cigareta, čak i bez prisutnosti opstrukcije protoka zraka. Gubitak plućnih žila, kao osnovno patološko obilježje emfizema, također se može dogoditi i u ovom podtipu plućne hipertenzije. Navedeno, skupa s povećanom razinom vazokonstriktora, rezultira povećanjem PVR-a i dekompenzacijom desne klijetke. (21)

4.4. Patogeneza plućne hipertenzije kod kronične tromboembolijske bolesti

Patogeneza CTEPH povezana je s više mehanizama. Plućne vaskularne promjene protežu se od središnjih do segmentalnih, subsegmentalnih i distalnih plućnih arterija, u različitom stupnju kod pojedinih bolesnika. CTEPH se može očitovati kao trajni organizirani trombi i ožiljci u proksimalnim plućnim arterijama, kao bolest malih krvnih žila, ili oboje. Početni okidač za razvoj CTEPH-a najvjerojatnije je proces ožiljkivanja tromba, koji dovodi do stenoze, mreža i vrpce koje u potpunosti ili gotovo potpuno začepljuju lumen žila. Pretpostavlja se da u patogenezi sudjeluju upala, hiperkoagulabilnost i protrombotično stanje, endotelna disfunkcija, vaskularno preoblikovanje i prekomjerna proliferacija glatkih mišićnih stanica, uz migraciju fibroblasta. Može biti prisutna i perzistentna vazokonstrikcija, karakterizirana visokim razinama endotelina-1 u plazmi i prekomjernom ekspresijom receptora za endotelin tipa B, što rezultira povećanim PVR-om. (22)

6. Opterećenje desnog srca u plućnoj hipertenziji

6.1. Definicija i značaj

Plućna hipertenzija najčešći je uzrok zatajenja desne klijetke, a funkcija desne klijetke jedan je od najvažnijih prediktora prognoze plućne hipertenzije. U PAH, petogodišnje preživljenje za pacijente sa stabilnom i zadovoljavajućom funkcijom desne klijetke iznosi > 90%, dok je preživljenje kod pacijenata sa smanjenom funkcijom desne klijetke < 30%. (27)

Jedinstvena i složena interakcija između venskog sustavnog i plućnog kruga, dvije komponente krvožilnog sustava desnog srca, čini zatajenje desnog srca složenom bolesti, koja trenutno nema univerzalnu definiciju. (25) Iako ne postoji standardna hemodinamička definicija, zatajenje desne klijetke karakterizirano je smanjenim srčanim indeksom (<2,5 L/min/m²) i povišenim tlakom punjenja desne klijetke (tlak u desnom atriju > 8 mmHg). (28)

Bilo koji oblik plućne hipertenzije može rezultirati disfunkcijom desne klijetke, ali cjelovita klinička slika zatajenja desne klijetke s malim srčanim minutnim volumenom i povišenim tlakom punjenja najčešće se vidi u bolesnika s PAH i CTEPH. (26) Postoji heterogenost skupina plućne hipertenzije u sklonosti ka zatajenju desne klijetke, čak i unutar relativno homogenih bolesnika 1. skupine. Primjerice, zatajenje desne klijetke puno je rjeđe i javlja se kasnije kod onih bolesnika s urođenom srčanom bolesti (Eisenmengerov sindrom) u odnosu na one s PAH povezanom sa sklerodermijom. (28)

6.2. Patofiziologija

Desna klijetka je tanka mišićna struktura čija funkcija ovisi o sistemskom venskom povratku (predopterećenju), kontraktilnosti, naknadnom opterećenju i podudarnosti s perikardom. (25) Primarna uloga desne klijetke je predati svu primljenu krv u plućnu cirkulaciju, u svakom otkucaju, bez uzrokovanja porasta tlaka u desnom atriju. Krv koju prima naziva se venski povratak i u stabilnom je stanju jednak minutnom volumenu. (23)

Udarni volumen desne klijetke vrlo je osjetljiv na promjene tlaka (naknadnog opterećenja). Prema tome, za razliku od lijeve klijetke, povećanje naknadnog opterećenja desne klijetke može

dovesti do značajnog pada funkcije i time smanjenja srčanog minutnog volumena. (25) Iako se desna klijetka donekle može prilagoditi postupnom povećanju naknadnog opterećenja, progresija plućne vaskulopatije koja karakterizira plućnu hipertenziju, uzrokuje kod mnogih bolesnika progresivno zatajenje desne klijetke. Nadalje, poremećaji koji dovode do akutnog povećanja potreba srca, kao što su sepsa, aritmija, plućna embolija i prekid medicinske terapije, mogu dovesti do akutne dekompenzacije desne klijetke. Loša funkcionalna rezerva desne klijetke, ishemija i nepovoljan utjecaj desne klijetke na punjenje lijeve klijetke mogu dovesti do globalnog smanjenja isporuke krvlju i multiorganskog zatajenja. (26)

U kronično evoluirajućoj plućnoj hipertenziji iz prekapilarnih ili postkapilarnih uzroka, desna klijetka reagira na sve veće naknadno opterećenje progresivnom hipertrofijom, što joj omogućuje da održava minutni volumen u mirovanju tijekom duljih vremenskih razdoblja. (24) Takva prilagođena disfunkcija desne klijetke, s koncentričnom hipertrofijom, minimalnom ekscentričnom dilatacijom i fibrozom, s vremenom napreduje u neprilagođenu disfunkciju, karakteriziranu jačom ekscentričnom dilatacijom i fibrozom, smanjenjem frakcije izbacivanja i srčanog minutnog volumena, te povišenjem tlaka punjenja desne klijetke. (9) Istraživanja su identificirala nekoliko ključnih strukturalnih i molekularnih odrednica disfunkcije desne klijetke. To uključuje kapilarnu redukciju, metabolički pomak s oksidativnog metabolizma na glikolizu, simpatičku hiperaktivnost i regulaciju profibrotičnih puteva. (27) Prijelaz iz prilagođene u neprilagođenu disfunkciju desne klijetke vjerojatno je posredovan metaboličkim poremećajima. Konkretno, pokazalo se da mitohondrijska disfunkcija obilježena smanjenim oksidativnim metabolizmom i ektopičnom glutaminolizom igra ulogu u disfunkciji desne klijetke u plućnoj hipertenziji. (9) U odraslom srcu, oksidacija masnih kiselina dominantan je izvor energije (60–90%), ali metabolizam glukoze i dalje doprinosi 10-40% proizvodnje ATP-a. Metabolizam glukoze započinje glikolizom, koja u konačnici pretvara glukozu u piruvat. U normalnom, odraslom kardiomiocitu desne klijetke, piruvat se prenosi u mitohondrije, gdje služi kao supstrat za piruvat dehidrogenazu. Ako je kompleks piruvat dehidrogenaze u mitohondrijima aktivan, piruvat se pretvara u acetil CoA, što pokreće Krebsov ciklus i daje donore elektrona za lanac prijenosa elektrona i generaciju ATP-a. U zatajenju desne klijetke metabolička sudbina glukoze promijenjena je, jer se metabolizam mitohondrija aktivno (iako reverzibilno) suzbija. Prelazak na anaerobnu glikolizu u zatajenju desne klijetke ima nekoliko posljedica. Prvo, stvara se laktat, što rezultira acidozom koja narušava funkciju klijetke. Drugo, po jednom molu glukoze dobiju se

samo 2 ATP molekule, u usporedbi s 32 ATP molekule nastale tijekom oksidacije glukoze. Kako bi se podržala povećana glikoliza potrebna za održavanje energetske homeostaze, glukoza se pojačano unosi u kardiomiocite desne klijetke. (28) Postoji uzajamni odnos između dva glavna oksidativna metabolička puta, tako da inhibicija oksidacije masnih kiselina povećava oksidaciju glukoze. To se naziva Randleov ciklus. Terapijska strategija pojačavanja oksidacije glukoze inhibicijom oksidacije masnih kiselina mogla bi biti korisna, jer oksidacija masnih kiselina koristi 12% više kisika od oksidacije glukoze, za stvaranje iste količine ATP-a. (28)

Čimbenik koji pridonosi neprilagođenom preuređivanju desne klijetke i metaboličkim promjenama je i ishemija desne klijetke uslijed smanjenog epikardijalnog protoka desne koronarne arterije. U normalnoj desnoj klijetci, perfuzija iz desne koronarne arterije javlja se tijekom sistole i dijastole. Međutim, povišen sistolički tlak desne klijetke u plućnoj hipertenziji smanjuje razliku u tlaku između aorte i desne koronarne arterije, i na taj način skraćuje vrijeme punjenja i perfuziju tijekom sistole. Oštećena angiogeneza, dokazana smanjenim brojem kapilara i intramuskularnih arteriola, također može pridonijeti ishemiji klijetke, a često se opaža kod plućne hipertenzije povezane sa sklerodermijom. (9)

Hiperaktivnost simpatičkog živčanog sustava uočena je u bolesnika s disfunkcijom i zatajenjem desne klijetke, za što je utvrđeno da je neovisni prediktor kliničkog pogoršanja. Simpatička aktivnost rezultira i aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteron sustava (eng. renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS). Kompenzacijsko povećanje aktivnosti simpatikusa i RAAS-a korisno je tijekom ranih stadija zatajenja srca, pružajući inotropnu potporu, perifernu vazokonstrikciju i zadržavanje soli i vode. Iako ovi mehanizmi pomažu u akutnom očuvanju srčanog minutnog volumena, kronična pretjerana aktivacija simpatikusa i RAAS-a može dovesti do smanjena gustoće i funkcije β 1-receptora, patološkog remodeliranja desne klijetke, pomaka u metabolizmu energije i apoptoze kardiomiocita. (27)

U završnoj fazi bolesti, zbog disfunkcije i širenja desne klijetke nastaje trikuspidalna regurgitacija i povišen tlak u desnom atriju, te posljedično venska kongestija. Venska kongestija i povišen središnji venski tlak dovode do oštećenja bubrežne, crijevne i jetrene funkcije, koji su važni prediktori loše prognoze u bolesnika s zatajenjem desne klijetke. (24)

6.3. Klinička slika

Zbog podmukle progresije bolesti, pacijenti s plućnom hipertenzijom često se kasno jave, nakon što se već razvila disfunkcija desne klijetke. (27)

Akutno zatajenje općenito je karakterizirano akutnom dilatacijom desne klijetke, ograničenjem punjenja lijeve klijetke, smanjenim srčanim minutnim volumenom i povišenim sistemskim venskim tlakom. Pacijenti obično pokazuju znakove hipoperfuzije i hipotenzije, uključujući dijaforezu, bezvoljnost, cijanozu, hladne ekstremitete, hipotenziju i tahikardiju. Auskultacija prsnog koša može ukazati na osnovnu plućnu patologiju. Prisutan plućni edem sugerira da se radi o mogućoj kombinaciji lijevostranog i desnostranog srčanog zatajenja. Znakovi akutnog zatajenja desne klijetke koji se mogu uočiti tijekom kliničkog pregleda su povišen jugularni venski tlak s istaknutim v–valom, izražen srednji prekordijalni srčani impuls, desnostrani treći srčani ton i holosistolčki šum trikuspidalne regurgitacije. Nelagodu u desnom gornjem kvadrantu može uzrokovati istezanje jetrene kapsule zbog venske kongestije jetre. Mnogi uobičajeni klinički znakovi kroničnog zatajenja desne klijetke, poput perifernih edema, mogu biti manje izraženi ili odsutni u akutnom zatajenju desne klijetke. (29)

Periferni edemi često su najistaknutiji klinički znak kroničnog zatajenja desne klijetke. Kako se funkcija desne klijetke pogoršava, smanjenje srčanog minutnog volumena dovodi do progresivne netolerancije na fizički napor i do umora. Atrijske i ventrikularne tahiaritmije, te srčani blok česti su i mogu dovesti do hemodinamskog pogoršanja. U kasnijim fazama, zbog povišenog središnjeg venskog tlaka i smanjenog srčanog minutnog volumena, može nastupiti oštećenje funkcije krajnjih organa. Organi koji su najviše pogođeni kroničnim zatajenjem desne klijetke su bubrezi, jetra i gastrointestinalni trakt. Porast središnjeg venskog tlaka i posljedično povišenje tlaka u bubrežnim venama pogoršavaju bubrežnu funkciju, čak i u odsustvu smanjenog srčanog minutnog volumena, te dovode do nastanka kardiorrenalnog sindroma. Kliničke značajke kardiorrenalnog sindroma su smanjena diureza, pogoršanje zadržavanja tekućine i povećanje potrebe za diureticima. Laboratorijske abnormalnosti uključuju povećanje razine ureje i kreatinina u krvi. Kardiohepatički sindrom proizlazi iz jetrene venske kongestije i smanjene krvne perfuzije jetre. Vremenom može progredirati u cirozu. Najistaknutije laboratorijske abnormalnosti uključuju povišene markere kolestaze (povišen bilirubin, γ -glutamil transpeptidaza i alkalna fosfataza) i promijenjene sintetske funkcije jetre (produljeno protrombinsko vrijeme). Te laboratorijske

abnormalnosti češće se susreću od povišenja serumske razine transaminaza. Povišen amonijak u serumu također je povezan s nepovoljnom prognozom. Oštećenje funkcije gastrointestinalnog trakta, kao posljedica povećanog središnjeg venskog tlaka i smanjenog srčanog minutnog volumena, dovodi do smanjene apsorpcije i pothranjenosti. (29)

7. Dijagnostika

Rano otkrivanje i precizna klasifikacija bolesti osnovni su ciljevi dijagnostike plućne hipertenzije. (14) Započinje se s traženjem najčešćih uzročnih čimbenika: bolesti lijevog srca, bolesti pluća ili plućne tromboembolije. Tek nakon isključivanja ovih patoloških stanja, treba razmotriti prisutnost PAH. (8)

7.1. Anamneza i fizikalni pregled

Znakovi i simptomi plućne hipertenzije u ranoj fazi često su nespecifični i ne primjećuju se dok stanje ne uznapreduje. (30) Vremenski interval između pojave simptoma i dijagnoze plućne hipertenzije iznosi oko dvije godine, što odgađa poduzimanje terapijskih mjera. (8) Simptomi uključuju dispneju, u početku u fizičkom naporu, a na kraju i u mirovanju, popraćenu umorom, iscrpljenošću, pritiskom u prsima i sinkopom. (30) U anamnezi je potrebno provjeriti prisutnost komorbiditeta povezanih s plućnom hipertenzijom, što može pomoći i u klasifikaciji bolesti, te pojavnost bolesti u obitelji. Pacijenti skupine 2 plućne hipertenzije mogu imati tipične simptome zatajenja srca, uključujući dispneju u naporu, bol u prsima, ortopneju, paroksizmalnu noćnu dispneju i edeme donjih ekstremiteta. U skupini 3 plućne hipertenzije, pacijenti mogu imati prethodno dijagnosticiranu bolest pluća ili čimbenike rizika, poput pušenja, koji pridonose razvoju plućne hipertenzije i posljedične hipoksije. Povijest stanja hiperkoagulabilnosti, splenektomija, obiteljska ili osobna povijest čestih pobačaja ili recidivirajuća duboka venska tromboza mogu pobuditi sumnju na CTEPH. (16)

Fizikalni pregled bolesnika s kompenziranom plućnom hipertenzijom često ne otkriva nikakve abnormalnosti. Najčešći znakovi su periferna ili središnja cijanoza koja je jače izražena u fizičkom naporu, naglašena komponenta plućnog zaliska drugog srčanog tona i sistolički šum insuficijencije trikuspidalnog zaliska. (14) Šumovi aortnog ili mitralnog zaliska mogu ukazivati na osnovni uzrok plućne hipertenzije. (16) Iako u bolesnika s disfunkcijom desne klijetke fizikalni pregled može biti neupadljiv u mirovanju, znakovi oslabljene funkcionalne rezerve desne klijetke mogu se izazvati manevrima koji povećavaju venski povratak u desnu klijetku. To su Kussmaulov znak, koji predstavlja paradoksalni porast jugularnog venskog tlaka s udahom, te hepatojugularni refluks,

odnosno porast jugularnog venskog tlaka nakon pritiska na jetru ili trbuh. (28) U slučaju dekompenzacije desnog srca, rastu tlakovi punjenja srca s tipičnom trijadom cervikalne venske kongestije, ascitesa i edema. (14)

7.2. Laboratorijske i funkcionalne pretrage

Brojni laboratorijski parametri analizirani su kao potencijalni biomarkeri za dijagnozu i praćenje plućne hipertenzije. Moždani natriuretski peptid (eng. brain natriuretic peptide, BNP) i pro-BNP godinama se koriste u procjeni rizika smrtnosti. Utvrđeno je da je razina mokraćne kiseline u krvi obrnuto proporcionalna PVR-u, ali klinička implikacija ove povezanosti nije poznata. Povišene vrijednosti troponina visoke osjetljivosti (eng. high sensitivity troponin, hsTn), biljega nekroze miocita, otkrivene su u 95% bolesnika s plućnom hipertenzijom. Stupanj povišenja hsTn pozitivno korelira s porastom smrtnosti, te stoga može imati prognostičku vrijednost. (16) U kroničnom zatajenju desne klijetke serumske vrijednosti jetrenih transaminaza mogu biti normalne, dok su u akutnom zatajenju obično visoke. U uznapredovalom kroničnom zatajenju desne klijetke sintetička funkcija jetre može biti oštećena, što dokazuju smanjena serumska razina albumina i produženo protrombinsko vrijeme. Povišen bilirubin u krvi može biti povezan s venskom kongestijom, kolestazom ili može upućivati na početak ciroze. U težim slučajevima, venska kongestija u kombinaciji sa sistemskom hipoperfuzijom rezultira bubrežnom insuficijencijom, karakteriziranom povišenim razinama ureje i kreatinina u krvi. (29) Ostali često korišteni testovi su 6–minutni test hoda za procjenu funkcionalnog kapaciteta, ispitivanje plućne funkcije i plinska analiza arterijske krvi. Ovisno o kliničkoj situaciji, mogu se razmotriti serološka testiranja na autoimune bolesti i genetsko testiranje. (16)

7.3. Neinvazivna dijagnostika

Neinvazivna dijagnostika započinje sa snimanjem 12–kanalnog elektrokardiograma (EKG) i sumacijske snimke prsnog koša, koji su abnormalni u približno 80% pacijenata. (31) Elektrokardiografski znakovi, koji se često opažaju u bolesnika s plućnom hipertenzijom, su P pulmonale, omjer R-zupca i S-zupca >1 u V1 odvodu, te S1Q3T3 uzorak. (30) Elektrokardiografija

nema odgovarajuću osjetljivost i specifičnost za pouzdano otkrivanje plućne hipertenzije, ali dokazano je da kombinacija pokazatelja P- i T-vala može poslužiti za procjenu terapijskog odgovora. (32) U zatajenju desne klijetke, elektrokardiografski je često prisutna devijacija osi udesno, omjer amplitude R:S > 1 u odvodu V1, R-val > 0,5 mV u odvodu V1, te amplituda P-vala > 2,5 mm u odvodima II, III i aVF ili > 1,5 mm u odvodu V1. Uobičajene su atrijske aritmije. (29)

Sumacijska snimka prsnog koša abnormalna je u 90% bolesnika pri postavljanju dijagnoze zatajenja desnog srca uslijed plućne hipertenzije, iako uredan nalaz ne isključuje dijagnozu. (32) Obično je istaknut trup plućne arterije, kao i desna (> 16 mm) i/ili lijeva (> 18 mm) grana, povećana je desna klijetka uz ispupčenje desne konture medijastinuma, srce je u obliku čizme, uz popunjavanje retrosternalnog prostora. Te su promjene izraženije u uznapredovalim stadijima bolesti. (8)

U bolesnika sa sumnjom na plućnu hipertenziju u daljnjoj dijagnostici važna je ventilacijsko–perfuzijska scintigrafija, kako se ne bi previdjela CTEPH. (14) Ventilacijsko–perfuzijska scintigrafija važna je kao probir na CTEPH zbog svoje visoke osjetljivosti (96-97%), u kombinaciji sa specifičnošću od 90-95%. (8)

Kompjutorizirana tomografija prsnog koša (eng. computed tomography, CT) također se koristi u dijagnostici plućne hipertenzije. CT nalaz plućne arterije promjera većeg od 33,2 milimetra upućuje na prisutnost plućne hipertenzije, i može se koristiti u neizravnom probiru. (8)

Ključna u dijagnostici je ehokardiografija, koja često pobuđuje prvu sumnju na plućnu hipertenziju ili preopterećenje desnog srca. (14) Ehokardiografski, plućna hipertenzija se identificira u do 2,8% opće populacije i u više od polovice bolesnika sa zatajenjem srca. Procjenjuje se da gotovo 100% bolesnika sa simptomatskom mitralnom regurgitacijom i većina onih sa značajnom aortnom stenozom pokazuju određeni stupanj povišenja sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji (engl. pulmonary arterial systolic pressure, PASP). (8) Ehokardiografija predstavlja pouzdanu, isplativu i široko dostupnu metodu za neinvazivnu procjenu srčane morfologije i funkcije, a može pružiti i informacije o varijablama koje su korisne u procjeni funkcije desne klijetke, uključujući i površinu desnog atrija, te frakciju izbacivanja desne klijetke. (33) Pomoću Doppler ehokardiografije procjenjuje se PASP na temelju brzine trikuspidalne regurgitacije (eng. tricuspid regurgitation velocity, TRV). Plućna hipertenzija smatra se mogućom kada:

- 1) TRV iznosi $\leq 2,8$ m/s, PASP iznosi ≤ 36 mmHg i kada su prisutne dodatne ehokardiografske varijable koje sugeriraju na plućnu hipertenziju.
- 2) TRV je u rasponu 2,9–3,4 m/s, a PASP je 37–50 mmHg, bez obzira na to jesu li prisutni drugi znakovi plućne hipertenzije. (33)

Također se može uočiti proširena desna klijetka ili paradoksalno kretanje septuma, što upućuje na visoke tlakove desne strane srca. (31) Jedan od izazova kod korištenja ehokardiografije u procjeni desnog srca jest taj da još uvijek postoji mnogo varijabli desne strane srca za koje referentna vrijednost nije poznata i mnoge tek treba standardizirati. Ipak, ehokardiografija je ključni alat u početnoj dijagnostici, praćenju učinka terapije, kliničkog pogoršanja i u pružanju informacija o prognozi. (33) Ehokardiografska procjena tlaka u desnoj klijetci, u kombinaciji sa znakovima preopterećenja desnog srca, obično daje jasne znakove plućne hipertenzije i na taj način ukazuje na potrebu za invazivnim hemodinamskim nadzorom kako bi se potvrdila dijagnoza. (14)

U posljednjem desetljeću magnetska rezonanca (MR) postala je zlatni standard u procjeni srčane strukture i funkcije. U usporedbi s prethodno navedenim metodama, MR je superiornija u analizi mase i funkcije klijetki, ali je znatno manje dostupna i skuplja dijagnostička metoda. (16)

7.4. Invazivna dijagnostika

Definitivna dijagnoza plućne hipertenzije potvrđuje se invazivno, nalazom $mPAP \geq 25$ mmHg, tijekom RHC. (34) Međutim, ovaj invazivni postupak nije indiciran kod svih pacijenata za koje se sumnja da imaju plućnu hipertenziju. Iako je indikacija neosporna u slučaju sumnje na PAH i CTEPH, invazivni dijagnostički postupak obično nije indiciran u bolesnika s kroničnom bolesti lijevog srca koji pokazuju znakove plućne hipertenzije, jer u većini slučajeva ta potvrda dijagnoze ne bi imala utjecaj na liječenje. Iznimke od ovog pravila su pacijenti kandidati za transplantaciju srca ili pluća. (14) RHC bi se trebala provoditi u ustanovi sa značajnim iskustvom, zbog mogućih proceduralnih komplikacija. (32) U bolesnika s idiopatskom, nasljednom ili plućnom arterijskom hipertenzijom povezanom s lijekovima, RHC se provodi uz ispitivanje vazoreaktivnosti, kako bi se identificirali oni pacijenti koji bi mogli imati korist od liječenja visokim dozama blokatora kalcijevih kanala. (14) Biopsija pluća se ne preporučuje, jer ima znatne rizike i vrlo malu vjerojatnost promjene dijagnoze ili liječenja (32)

8. Liječenje

Dijagnostička klasifikacija plućne hipertenzije određuje mogućnosti liječenja. Dokazi koji podupiru ciljano liječenje dostupni su samo za PAH i CTEPH. (19)

Pacijente kojima je dijagnosticirana PAH, a koja je identificirana kao vazoreaktivna pri kateterizaciji srca, treba liječiti blokatorima kalcijevih kanala. (30) Vrlo mali broj pacijenata (<7%) s PAH je dugoročno dobro reguliran ovim lijekovima. Dugodjelujući nifedipin, diltiazem i amlodipin najčešće su korišteni. Zbog svoje potencijalne negativne inotropnosti, verapamil treba izbjegavati. (35) Za one pacijente koji ne pokazuju vazoreaktivnost, treba razmotriti primjenu lijekova specifičnih za PAH. Ti lijekovi ciljaju puteve endotelina, dušikovog oksida ili prostaciklina, koji su povezani s abnormalnom proliferacijom i kontrakcijom glatkih mišićnih stanica plućnih arterija. Trenutno je dostupno nekoliko terapija usmjerenih na ova tri puta, uključujući antagoniste receptora endotelina, inhibitore fosfodiesteraze tip 5 (eng. phosphodiesterase type 5, PDE-5), stimulatore topljive gvanilat ciklaze i analoge prostaciklina. Lijekovi specifični za PAH mogu se koristiti samostalno ili u kombinaciji. (30)

Povećana ekspresija endotelina-1, snažnog vazokonstriktora i stimulatora proliferacije stanica, opisana je u PAH. (35) Njegovi učinci su posredovani dvama receptorima: putem receptora za endotelin A (ETA) i receptora za endotelin B (ETB). Blokiranje ovih receptora terapijska je strategija, a tri antagonista odobrena su za kliničku uporabu: bosentan, ambrisentan i macitentan. (36) Bosentan, neselektivni antagonist receptora za endotelin-A i -B, trenutno je u širokoj uporabi kod bolesnika s PAH. (35) Disfunkcija jetre, leukocitopenija, trombocitopenija i interakcije s drugim lijekovima problematične su nuspojave. (30) Potrebna je provjera funkcije jetre jednom mjesečno. Ostale nuspojave su glavobolja, anemija i edemi. (35) Ambrisentan je selektivni antagonist receptora za endotelin A, a povremeno izaziva edem i pogoršanje intersticijskog pneumonitisa. (30) Macitentan, neselektivni antagonist receptora za endotelin-A i -B, bolje prodire u tkivo i dugotrajnije blokira receptore, u usporedbi s bosentanom. (35)

Dušikov oksid moćan je vazodilatator plućne cirkulacije, djeluje tako da povećava razinu cikličkog gvanozin monofosfata (eng. cyclic guanosine monophosphate, cGMP), a razgrađuje ga fosfodiesteraza tip 5. Smanjenje ekspresije sintaze dušikovog oksida opisano je u plućnoj

hipertenziji. Trenutno postoje 2 skupine lijekova koje djeluju na put dušikovog oksida s ciljem povećanja izravnog djelovanja cGMP-a: inhibitori PDE-5, koji smanjuju razgradnju cGMP, i topljivi stimulatori gvanilat ciklaze, koji povećavaju proizvodnju cGMP. (35)

Tri inhibitora PDE-5 odobrena su za terapiju plućne hipertenzije: sildenafil, tadalafil i vardenafil. (36) Sildenafil i tadalafil su reverzibilni kompetitivni inhibitori PDE-5. (30) Iako se vardenafil do sada koristio za liječenje erektilne disfunkcije, pokazalo se da je koristan i u liječenju plućne hipertenzije. Ova vrsta lijekova općenito se dobro podnosi. (36) Najčešće nuspojave PDE-5 inhibitora su glavobolja, crvenilo, dispepsija, mialgije i epistaksa. (35)

Riociguat je oralni topljivi stimulator gvanilat ciklaze. Ima dvostruki način djelovanja - povećava osjetljivost topljive gvanilat ciklaze na dušikov oksid i izravno stimulira topljivu gvanilat ciklazu, neovisno o dušikovom oksidu. Povećava razinu cGMP, što rezultira vazodilacijom. (30) Najčešće nuspojave su sinkopa, glavobolja, dispepsija, periferni edemi i hipotenzija. Također su zabilježeni slučajevi hemoptize. Istodobna primjena riociguata i inhibitora PDE-5 kontraindicirana je zbog mogućnosti nastanka hipotenzije. (35)

Prostaciklin (također nazvan prostaglandin I₂ ili PGI₂) moćan je vazodilatator i inhibitor agregacije trombocita. Proizvodi se iz prostaglandina H₂, uz enzim prostaciklin sintazu u endotelnim stanicama. Pored svojih vazodilacijskih svojstava, prostaciklin također inhibira proliferaciju i štiti od remodeliranja plućnih žila. S obzirom na anti-proliferativna i vazodilacijska svojstva, istražena je uloga prostaciklina u plućnoj arterijskoj hipertenziji. Trenutno postoje tri odobrena analoga prostaciklina za liječenje plućne hipertenzije: epoprostenol, treprostinil i iloprost. (36)

Farmakokinetička svojstva epoprostenola određuju njegov način primjene. Epoprostenol je vrlo osjetljiv na temperaturu, s kratkim poluvijekom od samo 6 minuta na 37 ° C. Stoga se primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom. (36) S primjenom se obično započinje u bolnici, u dozi od 2 ng/kg/min koja se postupno povećava ovisno o simptomima plućne hipertenzije i nuspojavama na lijek. Iako je doziranje individualno, optimalna doza za većinu odraslih bolesnika je u rasponu od 25 do 40 ng/kg/min. Moguće nuspojave su bol u čeljusti, mučnina, proljev, kožni osip i mišićno-koštana bol. (35) Epoprostenol je skup i zahtijeva poseban način rukovanja, ali je trenutno najučinkovitiji i najčešće korišten lijek za PAH. (30)

Treprostinil je prostanoid, trenutno odobren kao kontinuirana potkožna infuzija, kontinuirana intravenska infuzija ili povremeni inhalacijski lijek. Neželjeni učinci su bol i eritem na mjestu potkožne primjene koji se javljaju u 85% bolesnika. Ostale česte nuspojave su glavobolja, proljev, osip i mučnina. (35) Iloprost je razvijen kao inhalacijski analog prostaciklina. (36) Moguće nuspojave su kašalj, glavobolja, crvenilo i bol u čeljusti. (37)

Plućna endarterektomija (eng. pulmonary endarterectomy, PEA) standard je skrbi za pacijente s operabilnom CTEPH. PEA se treba razmotriti kod svih pacijenata čije se lezije smatraju dostupnima. Procjenu operabilnosti trebao bi provoditi multidisciplinarni tim za CTEPH. PEA uključuje uklanjanje zadebljalog endotela pod dubokom hipotermijom i uz primjenu izvantjelesne cirkulacije. Postupak se obično primjenjuje za uklanjanje tromboembolijskih lezija, prvenstveno u proksimalnoj glavnoj arteriji. U nekim stručnim centrima PEA može ciljati distalne lezije u srednjim i subsegmentalnim granama. Trenutno, PEA osigurava 10-godišnju stopu preživljenja od 72%. Međutim, bolnička smrtnost iznosi 5-8%, zbog čega PEA ostaje postupak visokog rizika. (30)

Balonska plućna angioplastika (eng. balloon pulmonary angioplasty, BPA) još je jedna mogućnost liječenja za pacijente s CTEPH, koji su tehnički neoperabilni ili kod kojih je omjer rizika i koristi od PEA neprihvatljiv. BPA se izvodi širenjem stenotičnih lezija i razbijanjem intraluminalnih mreža i vrpca u distalnim plućnim arterijama. Za razliku od PEA, koja zahtijeva jedan postupak, za postizanje odgovarajućeg protoka krvi potrebno je BPA ponoviti više puta. Međutim, BPA je manje invazivna metoda od PEA. Pacijenti koji nisu kandidati za kirurški postupak, mogu se liječiti opisanom farmakoterapijom za plućnu arterijsku hipertenziju. Topljivi stimulator gvanilat ciklaze, riociguat, licenciran je za liječenje CTEPH. (30) Bez obzira na liječenje, bolesnici obavezno primaju doživotnu antikoagulacijsku terapiju u odsustvu kontraindikacija. (19)

Disfunkcija lijeve klijetke može biti uzrokom plućne hipertenzije, stoga je fokus u liječenju ovih pacijenata na optimizaciji osnovne bolesti lijevog srca i kontroli popratnih bolesti. To uključuje liječenje hipertenzije, zatajivanja srca te valvularnih bolesti, ako su prisutni. Kontrola volumena tekućine i terapija diureticima važni su, posebno u bolesnika s anamnezom

preopterećenja volumenom ili zatajenja desnog srca. Vazodilatatori se ne preporučuju za liječenje plućne hipertenzije zbog bolesti lijevog srca. (19)

Kod plućne hipertenzije zbog plućne bolesti treba se usredotočiti na liječenje osnovne bolesti. Pacijenti s hipoksičnom plućnom bolesti mogu imati koristi od terapije kisikom, za održavanje saturacije hemoglobina kisikom iznad 90%. Upotreba vazodilatatora kod kronične plućne bolesti može pogoršati neusklađenost ventilacije i perfuzije. (19)

Farmakoterapija namijenjena liječenju PAH i CTEPH pokušava prevladati neravnotežu između vazokonstriktorskih i vazodilatorskih medijatora. Iako opisani lijekovi poboljšavaju kvalitetu života i hemodinamske parametre, niti jedan od njih ne nudi izlječenje PAH. (36) Ako je odgovor na prethodno liječenje neadekvatan, treba uzeti u obzir mogućnost bilateralne transplantacije pluća. (30) Zbog ograničene dostupnosti organa i visoke stope smrtnosti tijekom čekanja na transplantaciju, moraju se razmotriti oni pacijenti koji su prihvatljivi, odnosno koji imaju simptome klase III ili IV prema NYHA (New York Heart Association), i druge kliničke i/ili hemodinamske prediktore loše prognoze. (35) Ishod transplantacije pluća poboljšana je, a jednogodišnja stopa preživljenja u iskusnim centrima je više od 90% (30)

Funkcija desne klijetke glavna je odrednica prognoze plućne hipertenzije. (37) Početni fokus skrbi trebao bi se usmjeriti na rješavanje potencijalno reverzibilnih uzroka akutne dekompenzacije desne klijetke (infekcija, anemija, trauma, trudnoća, aritmije, plućna embolija, nepridržavanje terapije) i razvoj strategija za poboljšanje funkcije. Potonje se može postići mijenjanjem predopterećenja, kontraktilnosti i naknadnog opterećenja desne klijetke. Također je bitno održavanje koronarne perfuzije i izbjegavanje tahikardije, uz pomno praćenje krvnog tlaka, diureze i saturacije hemoglobina kisikom. (26) Trenutne strategije liječenja uglavnom su usmjerene na farmakološko smanjenje naknadnog opterećenja, što rezultira smanjenjem napetosti stijenke klijetke, a postiže se već opisanim plućnim vazodilatatorima. Drugi način smanjenja napetosti stijenke je smanjenje predopterećenja. Kao posljedica aktiviranja RAAS i venske kongestije, povećava se volumno opterećenje desne klijetke. Da bi se smanjilo ovo predopterećenje, može se uvesti liječenje diureticima. (37)

Uobičajeni inotropi pokazali su se korisnima kod akutnog zatajenja desnog srca. U slučaju teškog zatajenja desne klijetke u plućnoj hipertenziji, preporučuje se primjena dobutamina za

održavanje srčanog minutnog volumena, povećanjem kontraktilnosti i frekvencije srca. Iako se čini da je niska doza dobutamina sigurna kod ovih pacijenata, on ima nekoliko nedostataka. Pokazalo se da u zatajenju desne klijetke kod plućne hipertenzije, pacijenti nemaju kontraktilnu rezervu. To sugerira da je kontraktilnost već maksimalna i da se ne može dalje povećavati. Nadalje, poznato je da dobutamin dodatno povećava potrošnju kisika u miokardu porastom frekvencije srca. Stoga primjena dobutamina u zatajenju desne klijetke zaslužuje određeni oprez. Uz dobutamin, i levosimendan, inotropni lijek s vazodilatacijskim svojstvima, ima potencijal za liječenje zatajenja desne klijetke u plućnoj hipertenziji. (37)

Autonomna neravnoteža doprinosi razvoju zatajenja desne klijetke u plućnoj hipertenziji; simpatička aktivnost je povećana, dok je parasimpatička aktivnost smanjena. Slijedom toga, preporučena je terapija beta-blokatorima s kojima se inhibira simpatička aktivnost. RAAS također doprinosi zatajenju desne klijetke, a visoke cirkulirajuće razine angiotenzina I i II, i aldosterona, povezane su s povećanom smrtnosti. Angiotenzin II potiče hipertrofiju i fibrozu miokarda, te proizvodnju aldosterona u nadbubrežnoj žlijezdi. Budući da je uporaba ACE inhibitora povezana s nuspojavama poput hipotenzije, trenutno je preporučen inhibitor aldosterona, spironolakton. (37)

Moguće su i invazivne metode u liječenju. U završnoj fazi bolesti može se primjeniti balonska atrijska septostomija (eng. balloon atrial septostomy, BAS). Stvara se desno–lijevi spoj, što rezultira smanjenjem tlačnog opterećenja desne klijetke na kraju dijastole. Ovaj se postupak ne preporučuje u bolesnika s tlakom u desnom atriju većim od 20 mmHg ili sa saturacijom hemoglobina kisikom manjom od 85% u mirovanju. Provoditi se u centrima s dovoljno iskustva. (37)

Invazivna metoda za očuvanje srčanog minutnog volumena u završnom stadiju bolesti je i mehanička potpora desne klijetke ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom (eng. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) ili oksigenatorom bez pumpe. Ove tehnike uglavnom se primjenjuju kao most do transplantacije pluća i kada je odgovor bolesnika na ostale metode liječenja nedovoljan. Ugradivi ventrikularni pomoćni uređaji u slučaju zatajenja desne klijetke bili bi prikladniji za dugotrajnu uporabu. (37)

Trenutno se istražuju novi terapijski pristupci, kao što su terapija matičnim stanicama, genska terapija i epigenetski lijekovi, koji bi mogli ponuditi novu perspektivu u liječenju plućne hipertenzije. (36)

9. Zahvale

Zahvaljujem se mentorici, doc. dr. sc. Gordani Pavliši, na stručnoj pomoći i savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Također se zahvaljujem svojoj obitelji na velikoj podršci koju su mi pružali tijekom školovanja.

10. Literatura

1. Greyson CR. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Jan;63(1):81-95. English, Spanish.
2. Naeije R, Vanderpool R, Peacock A, Badagliacca R. The Right Heart-Pulmonary Circulation Unit: Physiopathology. *Heart Fail Clin*. 2018 Jul;14(3):237-245.
3. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 2;73(12):1463-1482.
4. Suresh K, Shimoda LA. Lung Circulation. *Compr Physiol*. 2016 Mar 15;6(2):897-943.
5. Sahay S. Evaluation and classification of pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Dis*. 2019 Sep;11(Suppl 14):S1789-S1799.
6. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG i sur. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul 26;68(4):368-78.
7. Yaghi S, Novikov A, Trandafirescu T. Clinical update on pulmonary hypertension. *J Investig Med*. 2020 Apr;68(4):821-827.
8. Calderaro D, Alves Junior JL, Fernandes CJCDS, Souza R. Pulmonary Hypertension in General Cardiology Practice. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Oct 10;113(3):419-428.
9. Prins KW, Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2016 Aug;34(3):363-74.
10. Fernández AI, Yotti R, González-Mansilla A, Mombiela T, Gutiérrez-Ibanes E, Pérez Del Villar C i sur. The Biological Bases of Group 2 Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 23;20(23):5884.
11. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E i sur. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801915.
12. Kalantari S, Gomberg-Maitland M. Group 5 Pulmonary Hypertension: The Orphan's Orphan Disease. *Cardiol Clin*. 2016 Aug;34(3):443-9.
13. Butrous G. Pulmonary hypertension: From an orphan disease to a global epidemic. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020 Apr 30;2020(1):e202005.

14. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Feb 3;114(5):73-84.
15. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K i sur. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016 Apr;4(4):306-22.
16. Goldberg AB, Mazur W, Kalra DK. Pulmonary hypertension: diagnosis, imaging techniques, and novel therapies. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Aug;7(4):405-417.
17. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V i sur. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D109-16.
18. Medrek S, Safdar Z. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Risk Factors and Mechanisms. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2016 Oct-Dec;12(4):195-198.
19. Dunlap B, Weyer G. Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2016 Sep 15;94(6):463-9.
20. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM i sur. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):13S-24S.
21. Cassady SJ, Reed RM. Pulmonary Hypertension in COPD: A Case Study and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas).* 2019 Aug 2;55(8):432.
22. Mullin CJ, Klinger JR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin.* 2018 Jul;14(3):339-351.
23. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care.* 2016 Sep 10;20(1):266. Erratum in: *Crit Care.* 2016 Nov 10;20(1):364.
24. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O i sur. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016 Mar;18(3):226-41.
25. Soliman O, Muslem R, Caliskan K. Right heart failure syndrome. *Aging (Albany NY).* 2018 Dec 13;11(1):7-8.

26. Hoepfer MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 15;184(10):1114-24.
27. Zelt JGE, Chaudhary KR, Cadete VJ, Mielniczuk LM, Stewart DJ. Medical Therapy for Heart Failure Associated With Pulmonary Hypertension. *Circ Res.* 2019 May 24;124(11):1551-1567.
28. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res.* 2014 Jun 20;115(1):176-88.
29. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK i sur.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018 May 15;137(20):e578-e622.
30. Kondo T, Okumura N, Adachi S, Murohara T. <Editors' Choice> Pulmonary Hypertension: Diagnosis, Management, and Treatment. *Nagoya J Med Sci.* 2019 Feb;81(1):19-30.
31. Elliot C, Kiely DG. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. *Clin Med (Lond).* 2004 May-Jun;4(3):211-5.
32. Stringham R, Shah NR. Pulmonary arterial hypertension: an update on diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2010 Aug 15;82(4):370-7.
33. Grünig E, Peacock AJ. Imaging the heart in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir Rev.* 2015 Dec;24(138):653-64.
34. Pagnamenta A, Lador F, Azzola A, Beghetti M. Modern Invasive Hemodynamic Assessment of Pulmonary Hypertension. *Respiration.* 2018;95(3):201-211.
35. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2015 May 12;65(18):1976-97.
36. Bissierier M, Pradhan N, Hadri L. Current and emerging therapeutic approaches to pulmonary hypertension. *Rev Cardiovasc Med.* 2020 Jun 30;21(2):163-179.
37. Groeneveldt JA, de Man FS, Westerhof BE. The right treatment for the right ventricle. *Curr Opin Pulm Med.* 2019 Sep;25(5):410-417.

11. Životopis

Rođena sam 31.8.1995. godine u Göttingenu, Njemačka. Bila sam učenica Osnovne škole kralja Tomislava i Srednje škole Isidora Kršnjavog u Našicama. Od 2014. godine redovna sam studentica Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija bila sam demonstrator na katedri za kemiju i biokemiju i katedri za histologiju i embriologiju.

Aktivno se služim engleskim jezikom.