

# Novosti u dijagnostici i liječenju idiopatske plućne arterijske hipertenzije

---

**Brkić, Kristijan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:105:351795>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-15**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristijan Brkić**

**Novosti u dijagnostici i liječenju idiopatske  
plućne arterijske hipertenzije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb – Klinika za plućne bolesti na Odjelu za bolesti plućne cirkulacije pod vodstvom doc. dr. sc. Mateje Janković Makek, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Popis kratica

6MWT - šestominutni test hoda

BKK - blokatori kalcijevih kanala

BMP2 - koštani morfogenetski proteinski receptor tipa II (eng. Bone morphogenetic protein receptor type II)

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

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

CHD - kronična srčana bolest (eng. chronic heart disease)

CpcPH - kombinirana post i prekapilarna plućna hipertenzija (eng. combined post- and pre capillary pulmonary hypertension)

CT - kompjuterizirana tomografija (eng. computerised tomography)

CTD-PAH - plućna arterijska hipertenzija povezana s bolestima vezivnog tkiva (eng. connective tissue disease PAH)

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

DPAH – plućna arterijska hipertenzija inducirana lijekovima (eng. drug-induced PAH)

EF – ejekcijska frakcija

EKG - elektrokardiogram

ERA - antagonisti receptora endotelina

ET-1 - endotelin 1

HF - srčano zatajenje (eng. heart failure)

HIV - humani virus imunodeficijencije (eng. human immunodeficiency virus)

HIV - virus humane imunodeficijencije

HPAH - nasljedna plućna arterijska hipertenzija (eng. heritable pulmonary arterial hypertension)

IPAH – idiopatska plućna arterijska hipertenzija (eng. idiopathic pulmonary arterial hypertension)

IpcPH - izolirana postkapilarna plućna hipertenzija (eng. isolated post-capillary pulmonary hypertension)

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

LHD - lijevostrana srčana bolest (eng. left heart disease)

LV - lijeva klijetka (eng. left ventricle)

mPAD - prosječni promjer plućne arterije (eng. mean pulmonary artery diameter)

mPAP - srednji tlak plućne arterije (eng. mean pulmonary arterial pressure)

MR - magnetska rezonancija (eng. magnetic resonance imaging)

NO- dušikov monoksid

NT-proBNP - N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP, eng. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)

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

PAWP - zaglavni tlak (eng. pulmonary arterial wedge pressure)

PDE5 - fosfodiesteraza tipa 5 (eng. phosphodiesterase type 5)

PDE5i – inhibitori fosfodiesteraze tipa 5

PGI2 - prostaglandin I2/ prostaciklin

PH - plućna hipertenzija

PRV - brzina pulmonalne regurgitacije (eng. pulmonary regurgitation velocity)

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

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

RV - desna klijetka (eng. right ventricle)

SMV - srčani minutni volumen (CO, eng. cardiac output)

SZO - Svjetska Zdravstvena Organizacija (eng. World Health Organization, WHO)

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

TTE - transtorakalna ehokardiografija (eng. transthoracic echocardiography)

WU - Woodova jedinica (eng. Wood units)

# Sadržaj

## Sažetak

## Summary

1. Uvod .....	1
2. Definicije i klasifikacija.....	2
2.1 Definicija plućne hipertenzije .....	2
2.2 Klasifikacija .....	4
2.2.1 WHO Grupe PH.....	6
2.3 Idiopatska plućna arterijska hipertenzija.....	7
3. Epidemiologija .....	8
4. Patogeneza .....	12
4.1 Patologija.....	12
4.2 Patofiziološki mehanizmi .....	14
4.2.1 Plućna vaskularna disfunkcija .....	14
4.2.2 Plućna vaskularna proliferacija .....	15
4.2.3 Upala.....	15
4.2.4 BMPR2 i estrogen .....	16
4.2.5 Metabolizam željeza .....	17
4.2.6 Lijekovi.....	17
4.2.7 Utjecaj na desno srce .....	18
5. Dijagnoza .....	19
5.1 Klinička prezentacija .....	19
5.2 Procjena rizika i prognoza.....	20
5.3 Elektrokardiografija .....	22
5.4 Rendgenogram .....	22
5.5 Laboratorijske pretrage .....	22
5.6 Plućni funkcijski testovi i acido-bazni status.....	23
5.7 Ehokardiografija.....	23
5.8 Ventilacijsko - perfuzijska scintigrafija .....	24
5.9 Kompjuterizirana tomografija (CT) .....	25
5.10 Magnetska rezonancija.....	25
5.11 Kateterizacija desne strane srca .....	25
5.12 Vazoreaktivnost .....	26
5.13 Novosti u dijagnostici IPAH-a.....	26
5.13.1 Korištenje biomarkera .....	27

5.13.2 Genetika .....	29
5.13.3 Fenotipi.....	29
5.13.4 Slikovne metode .....	30
6. Liječenje.....	31
6.1 Opće mjere .....	31
6.2 Lijekovi.....	32
6.2.1 Blokatori kalcijevih kanala .....	32
6.2.2 Antagonisti endotelinskih receptora (ERA).....	33
6.2.3 Analizi prostaciklina.....	33
6.2.4 Inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) i stimulatori gvanilat ciklaze.....	34
6.3 Transplantacija pluća .....	35
6.4 Novosti:.....	35
6.4.1 Novosti u postupku.....	36
6.4.2 Lijekovi.....	37
6.4.3 Nove pojave .....	38
6.4.4 Intervencijske terapije .....	39
7. Zaključak .....	40
8. Zahvale.....	41
9. Popis literature .....	42
10. Životopis .....	56

# Sažetak

Novosti u dijagnostici i liječenju idiopatske plućne arterijske hipertenzije

Kristijan Brkić

Plućna hipertenzija (PH) je patofiziološki poremećaj povezan uz povišen tlak u plućnoj vaskulaturi koji uključuje više kliničkih oblika i može biti povezan s raznim kardiovaskularnim i respiratornim bolestima. Hemodinamski je definirana povišenim srednjim tlakom plućne arterije iznad 20 mmHg. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) klasificira plućnu hipertenziju u 5 grupa prema zajedničkim klinički bitnim obilježjima. Grupa 1, plućna arterijska hipertenzija (PAH), obuhvaća bolesti obilježene prekapilarnom plućnom hipertenzijom, pri čemu je najčešća idiopatska plućna arterijska hipertenzija (IPAH). IPAH je kronična progresivna bolest koja neliječena dovodi do desnostranog srčanog zatajenja i smrti. To je rijetka bolest s većom učestalosti u žena i, u novije vrijeme, u starije populacije. Točan uzrok još nije poznat, a patofiziološki je povezana s vaskularnom remodelacijom, vazokonstrikcijom, pleksiformnim lezijama, povećanim razinama upalnih stanica i citokina, porastom vaskularnog plućnog otpora, poremećajima gena i oštećenjem desnog srca. Klinička slika je izrazito nespecifična i najviše ovisi o stanju desnog srca. Trenutni dijagnostički postupci su temeljeni na ranoj uspostavi sumnje, probiru bolesnika ehokardiografijom i što ranijom potvrdom kateterizacijom desne strane srca, koja predstavlja zlatni standard. Ostale dijagnostičke metode mogu biti korisne u dijagnostičkom procesu. Liječenje treba započeti što ranije, uz stratifikaciju rizika smrtnosti bolesnika. Glavne tri skupine lijekova su inhibitori fosfodiesteraze tipa 5, antagonisti endotelinskih receptora i analozi prostaciklina. Transplantacija pluća je posljednja opcija za bolesnike koji ne reagiraju na lijekove i pokazuju progresivno pogoršanje kliničkog stanja. U posljednja dva desetljeća je došlo do značajnih napredaka u razumijevanju patofiziologije, genetike, dijagnostike i liječenja IPAH bolesnika. Unatoč poboljšanju kvalitete života bolesnika, smrtnost je i dalje visoka te bolest ostaje neizlječiva. Nove metode dijagnostike su usmjerene na identifikaciju novih biomarkera, analizu gena, novih fenotipa bolesnika i novih slikovnih metoda. Kombinacije postojećih lijekova u inicijalnoj terapiji se pokazuju snažnim oružjem u borbi protiv IPAH-a. Novi lijekovi se istražuju, a oni usmjereni protiv disfunkcionalnog BMP2 signalnog puta zasad najviše obećavaju.

Ključne riječi: idiopatska plućna arterijska hipertenzija, novosti, dijagnostika, liječenje, BMP2



## Summary

Novelties in diagnostics and treatment of idiopathic pulmonary arterial hypertension

Kristijan Brkić

Pulmonary hypertension (PH) is a pathophysiological disorder associated with elevated pressure in the pulmonary vasculature, involving multiple clinical forms and being linked to various cardiovascular and respiratory diseases. Hemodynamically, it is defined by an increased mean pulmonary artery pressure above 20 mmHg. The World Health Organization (WHO) classifies pulmonary hypertension into 5 groups based on common clinically significant features. Group 1, pulmonary arterial hypertension (PAH), encompasses diseases characterized by pre-capillary pulmonary hypertension, with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) being the most common form. IPAH is a chronic progressive disease that, if left untreated, leads to right heart failure and death. It is a rare disease with a higher prevalence among women and, more recently, among the elderly population. The exact cause is still unknown, but it is pathophysiologically associated with vascular remodeling, vasoconstriction, plexiform lesions, increased levels of inflammatory cells and cytokines, elevated pulmonary vascular resistance, genetic disorders, and right heart impairment. The clinical presentation is highly nonspecific and largely depends on the condition of the right heart. Current diagnostic procedures are based on early suspicion, patient screening with echocardiography, and early confirmation through right heart catheterization, which represents the gold standard. Other diagnostic methods can be useful in the diagnostic process. Treatment should be initiated as early as possible, with risk stratification for patient mortality. The main therapeutic classes include phosphodiesterase type 5 inhibitors, endothelin receptor antagonists, and prostacyclin analogs. Lung transplantation is the final option for patients who do not respond to medication and show progressive clinical deterioration. In the past two decades, significant progress has been made in understanding the pathophysiology, genetics, diagnosis, and treatment of IPAH patients. Despite improvements in patient's quality of life, mortality remains high, and the disease remains incurable. Novel diagnostic approaches are focused on identifying new biomarkers, gene analysis, new patient phenotypes, and imaging techniques. Combinations of existing drugs in initial therapy have proven to be powerful weapons in the fight against IPAH. New drugs targeting the dysfunctional BMPR2 signaling pathway show the most promise so far.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, diagnosis, treatment, novelties, BMPR2.

# 1. Uvod

Prvi opis plućne arterijske hipertenzije datira prije više od 100 godina, kad je njemački liječnik Ernst Von Romberg 1891. opisao obdukciju bolesnika s teškim zatajenjem desnog srca i cijanozom. Identificirao je promjene koje je opisao kao „plućnu vaskularnu sklerozu“, koju nije mogao objasniti kroničnim bolestima pluća ili bolestima lijevog srca (1,2).

Plućna hipertenzija (PH) je patofiziološki poremećaj koji uključuje više kliničkih stanja i etiologija. Ona predstavlja kompleksan skup bolesti slične prezentacije, koja zahtijeva složen postupak obrade i liječenja, često uključujući i multidisciplinarni pristup (3,4). Prethodno smatrana rijetkom bolesti, danas je prepoznata kao bolest značajnog morbiditeta i rizika smrtnosti (5).

Plućna arterijska hipertenzija (PAH) je vrsta plućne hipertenzije, karakterizirana kroničnim i progresivnim tijekom i povećanim plućnim arterijskim tlakovima, koja neliječena vodi u desnostrano srčano zatajenje i smrt (6). Njen podtip, idiopatska plućna arterijska hipertenzija (IPAH) predstavlja oblik nepoznatog uzroka, čija se dijagnoza uvelike temelji na otklanjanju dokaza o drugim uzrocima. Unatoč napretku medicine i novim značajnim saznanjima o epidemiologiji i patofiziologiji IPAH-a u zadnjih 20 godina, ona ostaje teška i progresivna bolest značajnog morbiditeta i rane smrtnosti (7,8).

Iako je naslov ovog rada „Novosti u dijagnostici i liječenju idiopatske plućne arterijske hipertenzije“, nemoguće je baviti se isključivo problematikom dijagnostike i liječenja bez stavljanja tih kategorija unutar šireg pogleda na samu bolest. Zato će ovaj rad na komplementaran način predstaviti i trenutno razumijevanje idiopatske plućne arterijske hipertenzije sa svim svojim idiosinkrazijama vezanim uz epidemiologiju, patogenezu i kliničku sliku u nadi da dodatno osvjetli napretke i novosti u dijagnostici i načinima liječenja. Također, s obzirom da idiopatska plućna arterijska hipertenzija ne stoji izolirano kao jedna specifična plućna bolest među drugima, već pripada širem spektru plućne hipertenzije kao takve, u uvodnim i ostalim dijelovima ću se pozabaviti i detaljnije definirati samu plućnu hipertenziju kao i ostale oblike plućne hipertenzije, stavlajući veći naglasak na plućnu arterijsku hipertenziju, odnosno kliničku grupu 1 kojoj i pripada IPAH, pogotovo jer postoji značajno preklapanje patoloških manifestacija, kliničke slike, dijagnostike i liječenja unutar podtipova grupe (9).

## 2. Definicije i klasifikacija

### 2.1 Definicija plućne hipertenzije

Plućna hipertenzija (PH) je patofiziološki poremećaj povezan uz povišen tlak u plućnoj vaskulaturi koji uključuje više kliničkih oblika i može biti povezan s raznim kardiovaskularnim i respiratornim bolestima (3). Ona je dakle heterogena, kronična i progresivna bolest, visokog morbiditeta koja neliječena ima lošu prognozu i dovodi do zatajenja desne strane srca i smrti (3,10–12).

Definicije PH-a su bazirane na hemodinamskim mjerenjima dobivenim kateterizacijom desnog srca (3), koja se smatra zlatnim standardom dijagnostike plućne hipertenzije (13). Prethodne definicije su opisale PH kao stanje obilježeno srednjim plućnim arterijskim tlakom (mPAP, eng. mean pulmonary arterial pressure) 25 mmHg i više (9,14–16). Međutim, nova saznanja su nam pokazala kako postoji znatno povećanje mortaliteta i rizika od hospitalizacije za bolesnike s mPAP > 20 mmHg (10).

Plućna hipertenzija je stoga hemodinamski definirana kao srednji plućni arterijski tlak (mPAP) vrijednosti 20 mmHg i iznad u mirovanju, potvrđeno kateterizacijom desnog srca (10,15,17).

U kontekstu lokalizacije i prirode samih etioloških čimbenika bitno je razlikovati prekapilarnu i postkapilarnu plućnu hipertenziju. Prekapilarnan PH označava promjene koje primarno zahvaćaju plućne arterije i arteriole, irigacijski „prije“ plućnih kapilara, dok je postkapilarnan PH posljedica povećanja plućnog venskog tlaka najčešće u sklopu bolesti lijevog srca (18,19). Ove definicije nisu samo opisne prirode, već nam razlikovanje prekapilarne i postkapilarne komponente pomaže u dijagnostici i liječenju same bolesti. Za potrebe njihovog definiranja koristimo se dodatnim hemodinamskim parametrima: zaglavnim tlakom (PAWP eng. pulmonary arterial wedge pressure) i plućnim vaskularnim otporom (PVR eng. pulmonary vascular resistance). PVR možemo izračunati korištenjem mPAP-a, PAWP-a i srčanog minutnog volumena (SMV):  $PVR = \frac{mPAP - PAWP}{SMV}$ . Mjerenjem njihovih vrijednosti omogućujemo diskriminaciju povišenog mPAP-a zbog plućnih vaskularnih bolesti od onih zbog povišenog PAWP-a ili SMV-a (17) i time razlikovanje prekapilarnog i postkapilarnog PH-a (3). Prethodno se PVR koristio primarno u razlučivanju izoliranog postkapilarnog (IpcPH, eng. isolated post-capillary pulmonary hypertension) i kombiniranog postkapilarnog i prekapilarnog PH-a (CpcPH, eng. combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension) (15). U modernim opisima, prateći prijedloge i promjene nakon 6. svjetskog simpozija o plućnoj

hipertenziji (WSPH, eng. World Symposium on Pulmonary Hypertension) (20) i nova saznanja o dijagnostici i preživljenju, najnovije smjernice liječenja i dijagnoze plućne hipertenzije Europskog društva za kardiologiju i Europskog respiratornog društva 2022 (ESC/ERS eng. European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS)) sada uključuju PVR vrijednosti u sve forme PH-a (3,15,20) te se prethodni prag od 3 Woodove jedinice (WU, eng. Wood units) (15,21) zamjenjuje pragom od 2 WU u svim skupinama PH-a (3,10,22). Prema tome, plućnu hipertenziju dijelimo na prekapilarnu, izoliranu postkapilarnu i kombiniranu postkapilarnu i prekapilarnu na temelju navedenih dodatnih hemodinamskih parametara (3,19).

Prekapilarni PH je hemodinamski definiran prisutnošću  $mPAP > 20\text{mmHg}$ ,  $PAWP \leq 15\text{ mmHg}$  i  $PVR \geq 2\text{ WU}$ , dok je postkapilarni PH definiran  $mPAP > 20\text{ mmHg}$  i  $PAWP > 15\text{ mmHg}$  (3,10). U sklopu postkapilarnog PH,  $PVR \leq 2\text{ WU}$  je obilježje izoliranog postkapilarnog PH-a, dok  $PVR > 2\text{ WU}$  upućuje na kombinirani post i prekapilarni PH (3).

Unatoč prethodno navedenom, određene mjerne granice parametara poput PAWP-a su arbitrarne te se sve PH kliničke grupe mogu pojaviti i s prekapilarnom i postkapilarnom komponentom i upravo nam ti dodatni parametri, poput PVR-a, pomažu u daljnjoj diferencijaciji bolesti (3). Štoviše, gotovo svi oblici PH-a mogu uključivati histološke znakove patološke remodelacije arterija i vena, koje pridonose s različitom težinom konačnom porastu PVR-a (23). Ponekad se pojavljuju bolesnici koji ne zadovoljavaju prethodne hemodinamske parametre, kao u slučaju „neklasificirane plućne hipertenzije“, kada bolesnici imaju povišen PAP ( $> 20\text{ mmHg}$ ), ali i snižen PVR ( $\leq 2\text{ WU}$ ) i snižen PAWP ( $\leq 15\text{ mmHg}$ ) čime ih ne možemo svrstati niti u prekapilarnu niti postkapilarnu kategoriju (3).

Iako je u prethodnim radovima i smjernicama PH u naporu bio smatran nepouzdanim parametrom (15), sada se ponovno uvodi u kontekst dijagnostike i definira kao nagib omjera  $mPAP / SMV > 3\text{ mmHg/L/min}$  između odmora i tjelovježbe (3,24).

### Tablica 1 - Hemodinamske definicije plućne hipertenzije

Prilagođeno prema Tablici 5 iz: *Humbert M et al 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension* (3); s dopuštenjem

Definicija	Hemodinamske karakteristike
PH	mPAP > 20 mmHg
Prekapilaran PH	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU
IpcPH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
CpcPH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU
PH u naporu	mPAP/SMV nagib između odmora i tjelovježbe > 3 mmHg/L/min

## 2.2 Klasifikacija

1998. godine, nakon serije simpozija, Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, eng. World Health Organization) je uspostavila kliničku kategorizaciju PH-a u 5 kategorija (12). Ta klinička klasifikacija je nekoliko puta bila mijenjana i nadograđivana, ali se uvijek bazirala na podjeli bolesti prema hemodinamskim karakteristikama, patofiziološkim, kliničkim i terapijskim razmatranjima. Nomenklatura WHO-a podrazumijeva zajedničke histološke i patofiziološke karakteristike unutar grupe, omogućuje utvrđivanje točne dijagnoze te implicira liječenje specifično za kategoriju (14). Zadnja inačica kliničke klasifikacije je objavljena u sklopu najnovijih ESC/ERS smjernica za liječenje i dijagnozu plućne hipertenzije (3).

## Tablica 2 - Klinička klasifikacija plućne hipertenzije

Prilagođeno prema Tablici 6 iz: : *Humbert M et al 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (3)*; s dopuštanjem

- **GRUPA 1** Plućna arterijska hipertenzija (PAH)
  - 1.1 Idiopatska
    - 1.1.1 Non-responderi na testiranje vazoreaktivnosti
    - 1.1.2 Akutni responderi na testiranje vazoreaktivnosti
  - 1.2 Nasljedna
  - 1.3 Povezana s djelovanjem lijekova i toksina
  - 1.4 Povezana s:
    - 1.4.1 Bolestima vezivnog tkiva
    - 1.4.2 HIV infekcijom
    - 1.4.3 Portalnom hipertenzijom
    - 1.4.4 Kongenitalnim srčanim bolestima
    - 1.4.5 Shistosomozom
  - 1.5 PAH s obilježjima plućne veno – okluzivne bolesti i/ili plućne kapilarne hemangiomatoze (PVOD/PCH)
  - 1.6 Perzistentan PH novorođenčadi
- **GRUPA 2** PH zbog bolesti lijevog srca
  - 2.1 Srčano zatajenje:
    - 2.1.1 s očuvanom e젝cijskom frakcijom
    - 2.1.2 sa smanjenom ili blago smanjenom e젝cijskom frakcijom
  - 2.2 Bolesti srčanih zalistaka
  - 2.3 Kongenitalna i/ili stečena kardiovaskularna stanja koja dovode do postkapilarnog PH
- **GRUPA 3** PH zbog kronične bolesti pluća i/ili hipoksije
  - 3.1 Opstruktivne plućne bolesti ili emfizem
  - 3.2 Restriktivne plućne bolesti
  - 3.3 Plućne bolesti s miješanim restriktivno/opstruktivnim uzorkom
  - 3.4 Hipoventilacijski sindromi
  - 3.5 Hipoksija bez plućnih bolesti (npr. vezane uz visoke nadmorske visine)
  - 3.6 Razvojni poremećaji pluća
- **GRUPA 4** PH povezan s opstrukcijom plućnih arterija
  - 4.1 Kronični tromboembolijski PH
  - 4.2 Ostale plućne arterijske opstrukcije

- **GRUPA 5 PH** s nejasnim i/ili multifaktorijalnim mehanizmima
  - 5.1 Hematološke bolesti
  - 5.2 Sistemne bolesti
  - 5.3 Poremećaji metabolizma
  - 5.4 Kronično bubrežno zatajenje s ili bez hemodijalize
  - 5.5 Plućna tumorska trombotična mikroangiopatija
  - 5.6 Fibrozirajući medijastenitis

### 2.2.1 WHO Grupe PH

Plućna arterijska hipertenzija, odnosno grupa 1, je karakterizirana opstruktivnom remodelacijom plućne vaskulature. Ona obuhvaća skupinu poremećaja sličnih plućnih patofizioloških mehanizama i kliničkih karakteristika (9). Hemodinamski je obilježena prekapilarnom plućnom hipertenzijom i progresijom disfunkcije desnog ventrikula i potencijalnim desnostranim zatajenjem srca. PAH je dalje podijeljen u 6 podgrupa, odnosno podtipova: idiopatsku plućnu arterijsku hipertenziju, nasljedni PAH, PAH povezan s lijekovima i toksinima, PAH povezan uz razna stanja uključujući bolesti vezivnog tkiva, HIV infekciju, portalnu hipertenziju, kongenitalne srčane bolesti, shistosomozu, PAH s obilježjima plućne veno – okluzivne bolesti i/ili plućne kapilarne hemangiomatoze (PVOD/PCH) i perzistentan PH novorođenčadi (3).

Plućna hipertenzija zbog bolesti lijevog srca (PH-LHD; LHD, eng. left heart disease) odnosno grupa 2, uključuje PH nastao zbog odgovora na povišeni tlak u lijevom atriju koji je obično posljedica podležeće srčane bolesti poput srčanog zatajenja (s očuvanom ili reduciranom ejskijskom frakcijom) ili bolesti srčanih zalistaka (25). Ovaj oblik PH-a je ujedno i globalno najčešći oblik, s procjenom od 30 – 70 % ukupnih PH bolesnika zavisno o lokaciji (5,10,12). PH-LHD bolesnici obično imaju izoliran postkapilaran oblik PH-a, iako se poneki bolesnici prezentiraju s kombiniranim postkapilarnim i prekapilarnim PH-om (17).

Plućna hipertenzija zbog kronične bolesti pluća (PH – CLD; CLD, eng. chronic lung disease) i/ili hipoksijom, odnosno grupa 3, uključuje bolesnike s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća, intersticijalnim plućnim bolestima, bolestima vezanim uz apneju u spavanju, hipoksijom bez podležeće bolesti pluća i razvojnim poremećajima. Gotovo 66 % bolesnika koji pate od KOPB-a ima određen stupanj razvijenog PH-a, obično blažeg oblika (12). Ovi bolesnici

generalno imaju prekapilarni PH, iako se u određenim slučajevima mogu pojaviti bolesnici s kombiniranim postkapilarnim i prekapilarnim PH (10).

PH povezan s opstrukcijom plućnih arterija, odnosno grupa 4, uključuje 2 glavna podtipa: kronični tromboembolijski PH (CTEPH, eng. chronic pulmonary thromboembolic disease) i PH povezan s ostalim stanjima opstrukcije plućne arterije. Relativno malen je broj bolesnika s ovom dijagnozom i pretpostavlja se da su prave vrijednosti incidencije i prevalencije puno više od trenutnih podataka (26).

PH s nejasnim i/ili multifaktorijskim mehanizmima čini grupu 5. Ona je podijeljena s obzirom na podležće etiološke faktore, koji uključuju: hematološke bolesti, sistemske bolesti, metaboličke bolesti, kronično bubrežno zatajenje s ili bez hemodijalize, plućnu tumorsku trombotičnu mikroangiopatiju i fibrozirajući medijastinitis (3).

## **2.3 Idiopatska plućna arterijska hipertenzija**

S obzirom na prethodne hemodinamske definicije i spomenutu klasifikaciju, IPAH spada u grupu 1 kliničke WHO klasifikacije, unutar koje je ujedno i najčešći podtip (27). U najnovijim smjernicama se sam IPAH dalje dijeli u kontekstu odgovora na vazoreaktivnost na 2 tipa: „non respondere i akutne respondere“ (3). To je rijetka bolest povećanog plućnog arterijskog tlaka bez očitog uzroka. Često je i sinonimna s grupom 1, odnosno PAH-om, te je prethodno zvana i primarnom plućnom hipertenzijom (28). Hemodinamski gledano, obilježena je prekapilarnom plućnom hipertenzijom. Progresivnog je karaktera, obilježena oštećenjem plućnih arterija, povećavajući PVR i mPAP (29). Neliječena dovodi do desnostranog zatajivanja srca i smrti (7).



### 3. Epidemiologija

Treba napomenuti kako je proučavanje epidemiologije PH-a puno zahtjevnije od ostalih kroničnih bolesti, jer je za konačnu potvrdu dijagnoze potrebna invazivna dijagnostička metoda desnostrane kateterizacije srca. Kao pretraga probira, koristi se ehokardiografija, koja pomaže u otkrivanju novih slučajeva bolesti, iako nije glavna metoda odnosno zlatni standard dijagnostike PH-a (5). S obzirom da je plućna hipertenzija kronična i progresivna bolest, koja neliječena dovodi do desnostranog srčanog zatajenja i smrti (11,12), moramo prilagoditi epidemiološki okvir samoj bolesti i te karakteristike uzeti u obzir kada razmišljamo o epidemiološkim parametrima prevalencije i u konačnici mortaliteta.

U većini članaka i studija se koristi termin „rijetkosti“ u različitim kontekstima, najčešće uz opisu pojedinih potkategorija kao što je PAH. Da bi bolest bila smatrana rijetkom, njena prevalencija treba biti po određenim kriterijima ispod 1 na 2000 stanovnika u EU i ispod ukupnog broja slučajeva od 200 000 u SAD-u (30,31). Prethodno smatrana rijetkom bolesti, napretkom medicine i sve većim zanimanjem za PH i povezane bolesti, dobili smo detaljniji uvid u samu bolest. Poteškoću nam predstavlja činjenica da pričamo o heterogenoj skupini bolesti koja se ne manifestira jedinstvenom kliničkom slikom, već se primarno pojavljuje kao posljedica drugih bolesti i pojava. Dobar dio bolesnika je krivo dijagnosticiran ili uopće nije dijagnosticiran. Točan broj bolesnika u nerazvijenim zemljama nije poznat, što je zabrinjavajuća činjenica s obzirom da je broj stanovnika nerazvijenih zemalja puno veći od razvijenih. Uzimajući sve to u obzir, stariji opis PH-a kao rijetke bolesti je danas napušten te je PH sa svojim morbiditetom prepoznat kao svjetski zdravstveni problem (32,33). Kad govorimo isključivo o PAH-u, tada možemo govoriti o ovoj specifičnoj skupini bolesti kao rijetkoj bolesti, naročito kad spominjemo IPAH (6,27,34–36).

Također je bitno napomenuti da većina podataka o epidemiologiji PH-a, a naročito PAH-a, dolazi iz različitih registara i njihovih analiza (6), od kojih je za PAH najveći „Registar za evaluaciju rane i dugoročne skrbi bolesti plućne arterijske hipertenzije“ (Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL Registry)) (37).

Iako je prevalencija viša u osoba starijih od 65 godina zbog veće učestalosti srčanih i plućnih bolesti koje dovode do PH-a, sve dobne grupe su zahvaćene. Trenutna procjena je da PH zahvaća oko 1% svjetske populacije, s pretpostavkom da se ta brojka kreće oko 10 % u populaciji starijoj od 65 godina (5). Otprilike 80 % bolesnika koji boluju od PH-a žive u

razvijenom svijetu, gdje su srčane bolesti i bolesti pluća najčešći uzroci plućne hipertenzije (5). Glavni uzrok PH-a je LHD, dok drugi najčešći uzrok čine plućne bolesti, naročito KOPB (5,38). Važno je istaknuti da je razvoj PH-a, nevezano za podležeće stanje koje je uzrok, ubikvitarno povezan sa stalnim pogoršanjem simptoma i povećanom smrtnosti (3).

Kad govorimo o grupi 1, odnosno plućnoj arterijskoj hipertenziji, incidencija je 1,1 – 7,6 novooboljelih na 1 000 000 odraslih po godini dok se prevalencija bolesti kreće između ~ 6 i 48 – 55 na milijun odraslih osoba u razvijenim zemljama (5,39). Dobna i spolna struktura bolesnika se geografski razlikuje, ali unatoč tome pokazuje slična obilježja. U mlađoj populaciji je PAH češći u žena nego u muškaraca te se u registrima postotak ženskih bolesnika kreće između 60 i 80 % (27,40). Taj postotak se smanjuje s dobi kada se podjednako često u oba spola pojavljuju komorbiditeti povezani s nastankom bolesti (27). Predominacija ženske populacije bolesnika se također očituje i u svih rasa i etniciteta. Jedine skupine gdje prevladavaju muški bolesnici su PAH povezan s HIV-om i portpulmonalna hipertenzija (40). Najizraženija razlika u spolovima je za PAH povezan s bolestima vezivnog tkiva (CTD – PAH, connective tissue disease PAH) koja se kreće od 4 : 1 do 9 : 1 omjera žena : muškaraca (19).

Što se tiče geografske razlike u epidemiološkoj strukturi bolesnika, bitno je napomenuti značajnije povišen omjer žena i muškaraca u modernim američkim registrima: PHC registar – 3 : 1, REVEAL registar – 4.8 : 1 i Mayo registar – 3.2 : 1 (5,9,39). Točan razlog izrazito povećane predominacije ženskih bolesnika u američkim PAH registrima u usporedbi s europskim nije poznat. Jedno od mogućih objašnjenja govori o povezanosti povećane potrošnje hormonske nadomjesne terapije u SAD-u 1980-ih i 1990-ih, ali ta teorija nije nikad testirana (9). Povećana prevalencija žena u registrima svrstava ženski spol kao jedan od rizičnih faktora za razvoj bolesti unatoč svojoj varijabilnosti (35). Mogući ključ u razumijevanju ovakve strukture jest koštani morfogenetski proteinski receptor tipa II (BMP2, eng. Bone morphogenetic protein receptor type II). Naime, zamijećeno je da je penetrantnost bolesti u pojedinaca koji nose mutacije gena BMP2 otprilike 42 % u žena i 14 % u muškaraca (27). Paradoksalno, u muškaraca je veća smrtnost. Razlog tomu je najvjerojatnije razlika u ventrikularnoj adaptaciji, jer je dokazano da muškarci u prosjeku imaju manju ventrikularnu ejijsku frakciju u srčanim bolestima. Također, muškarci koji boluju od PAH-a imaju niže stope oporavka funkcije desnog ventrikula nakon primijenjene terapije (41).

Kad uspoređujemo kohorte PAH bolesnika, zamjećujemo napredak u preživljenju u suvremenom dobu, s primjenom moderne terapije u odnosu na stare kohorte prije nego što je

naprednija terapija bila dostupna (27). Usprkos tome, PAH i dalje predstavlja značajan klinički i ekonomski teret. Iako se broj hospitalizacija vezanih uz PAH smanjio, prosječno trajanje hospitalizacije se produžilo te nema ni značajnijih promjena u mortalitetu hospitaliziranih bolesnika (42). Također postoji značajan period između pojave simptoma i postavljanja dijagnoze. Prosječni interval između pojave simptoma i dijagnoze bolesti u modernim registrima varira između 18 i 32 mjeseca, dok je u NIH registru oko 2 godine. REVEAL registar navodi da je 20 % bolesnika imalo simptome duže od 2 godine prije dijagnoze. Većina bolesnika (56 % - 91 %) s PAH-om u modernim registrima je pripadalo WHO funkcijskim skupinama III i IV po simptomima tijekom dobivanja dijagnoze (43,44). S obzirom da govorimo o kroničnoj i progresivnoj bolesti, uvijek nam je važno staviti naglasak na rano otkrivanje i liječenje bolesti.

Unutar prve grupe, IPAH je najčešći podtip u razvijenim zemljama i čini oko 50 do 60 % svih bolesnika unutar grupe, a prevalencija se kreće između 6 i 9 oboljelih na 1 000 000 odraslih (29). Nakon IPAH-a, slijede CTD - PAH, PAH povezan s kongenitalnim srčanim bolestima i portopulmonalna hipertenzija (5,27). Iako se prethodno IPAH opisivao kao bolest žena mlađe i srednje dobi bez komorbiditeta (prethodno je u NIH registru srednja dob bolesnika bila  $35 \pm 15$  godina prilikom dijagnoze (45)), zadnja 3 desetljeća su poprilično promijenila našu sliku bolesti (46). U zapadnom svijetu sve više se javljaju stariji bolesnici. Primjer ovog trenda možemo naći u europskom COMPERA registru u kojem se navodi da je 64 % bolesnika dijagnosticiranih u razdoblju od 2007. do 2011. godine bilo iznad 65 godina starosti (47). Srednja dob bolesnika u američkom REVEAL registru je bila  $53 \pm 14$  godine i 79,5 % su bile žene (37). U Njemačkoj, prosječna dob novodijagnosticiranih IPAH bolesnika u 2014. godini je bila 65 godina (48). U analizi švedskog registra iz 2016. godine, koja je obuhvaćala bolesnike dijagnosticirane od 2008. do 2014. godine, prosjek dobi pri dijagnozi je bio 69 godina (49). Iako se podrazumijeva da stariji bolesnici imaju generalno viši mortalitetni rizik, utvrđeno je da bolesnici stariji od 65 godina imaju značajno veći rizik smrtnosti od mlađih bolesnika (18 - 65 godina) i nakon prilagođavanja podataka za odgovarajuće statističke životne vijekove (eng. respective statistical life expectancies) (46).

Također je uočena učestalost komorbiditeta u IPAH bolesnika, naročito sistemske hipertenzije, pretilosti, šećerne bolesti tipa 2 i ishemijske bolesti srca (27,46). Iako dio starijih bolesnika možemo okarakterizirati kao neprepoznate pripadnike WHO grupe 2, ovaj trend pomaka starosti se uvelike može pripisati interdinamici nekoliko objašnjenja: dominantnog biranja prevalentnih slučajeva čime bi uključivali pogrešku odstupanja preživljenja (eng. survival bias)

ili ipak vjerojatnijim, novijim metodama dijagnostike i liječenja (27). Nova saznanja o samim bolestima i novi epidemiološki podatci stavljaju naglasak na potrebu točne klasifikacije plućnih hipertenzija, kako bi smanjili neprepoznavanje IPAHA ili krivo klasificiranje ostalih bolesti s jasnom etiologijom kao IPAHA (27,35).

## 4. Patogeneza

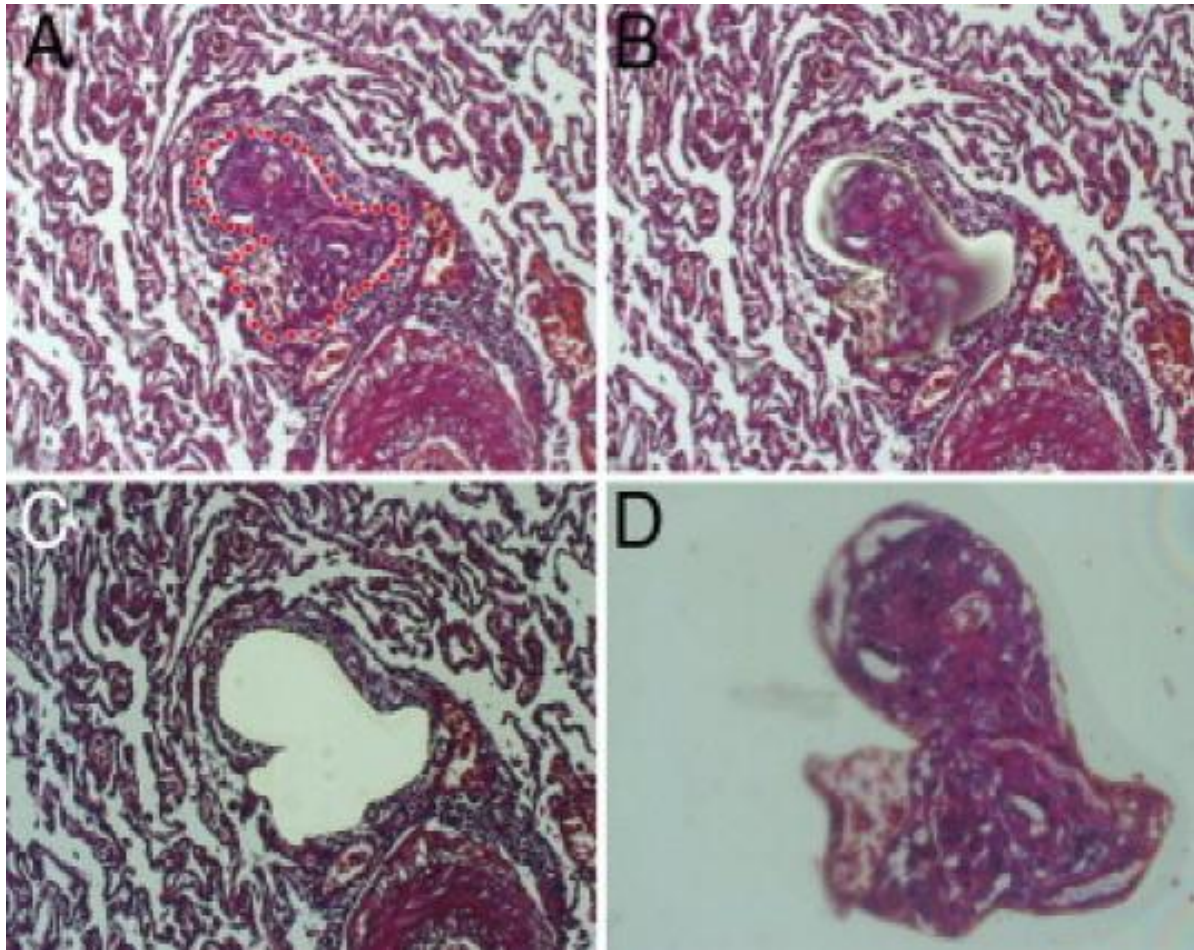
IPAH je kronična, progresivna bolest. Već je spomenuto da je njena glavna karakteristika povećan tlak u plućnim arterijama, koji retrogradno djeluje na desno srce uzrokujući kompenzatorne mehanizme za uspješno uspostavljanje protoka krvi kroz male arterije i arteriole pluća. Točan uzrok povišenog krvnog tlaka nam nije poznat te vjerojatno ovisi o multifaktorijalnoj etiologiji (3). Iako samo ime bolesti, odnosno pridjev „idiopatska“ sugerira to nepoznato podrijetlo, ipak se možemo poslužiti s nekoliko modela objašnjavajući samu patofiziologiju i patogenezu. Bitno je napomenuti i da se same patološke i patogenetske karakteristike preklapaju s ostalim oblicima PAH-a, odnosno ostalim podtipovima unutar grupe 1. Kao takva, ona nosi glavna hemodinamska i patološka obilježja bolesnika grupe 1. Hemodinamska i patološka obilježja koja možemo očekivati i pronaći kod bolesnika koji boluju od IPAH-a su: pretjerana vaskularna remodelacija karakteriziranu hipertrofijom medije i intime, pleksiformne lezije i neointimalna proliferacija, obliteracija i muskularizacija malih plućnih arterija, održana plućna vazokonstrikcija, in situ tromboza u malim arterijama, povećana krutost ili smanjena fleksibilnost velikih i srednjih arterija, značajno povišen PVR i mPAP te konačno povišeno naknadno opterećenje (afterload) desne klijetke (7). Također, često se spominje i remodeliranje ekstracelularnog matriksa čija je potencijalna patofiziološka uloga zasad dokazana na nekoliko animalnih modela (7,9).

### 4.1 Patologija

PAH dominantno zahvaća male plućne arterije malog otpora, koje su posljedično karakterizirane hiperplazijom intime, medijalnom hipertrofijom, proliferacijom adventicije, in situ trombozom i upalom (50). S obzirom da navedene promjene rezultiraju u povećanom PVR-u, u sklopu bolesti nalazimo i kronično povećani „afterload“ desne klijetke, koji potom inducira hipertrofiju desne klijetke. Hipertrofija može biti adaptivna i maladaptivna, pri čemu je adaptivna karakterizirana minimalnom ekscentričnom dilatacijom i fibrozom, normalnom ejskcijskom frakcijom, normalnim minutnim volumenom i tlakovima punjenja, dok maladaptivna hipertrofija pokazuje ekscentričnu dilataciju, povećanu fibrozu, kapilarnu rarefakciju s redukcijom sistoličke funkcije i minutnog volumena te povišenjem tlakova punjenja (50,51). Osim što su daljnja progresija hipertrofije i sami oblici adaptivne i maladaptivne hipertrofije teške posljedice same po sebi, one također diktiraju dugoročne

posljedice za PAH generalno i većina dobrobiti bolesnika ovisi o odgovoru desne klijetke na povećanje tlakova (9).

Morfološko i indikativno obilježje za PAH je pleksiformna lezija (50). To je arteriopatija koju čini kompleksna struktura nalik na glomerul, građena od angioproliferativnih vaskularnih kanala porijeklom iz muskulariziranih plućnih arterija (50,52). Najčešće se nalaze u distalnim muskulariziranim plućnim arterijama i mjestima grananja, iako se mogu naći i u perialveolarnim segmentima i bronhiolarnim i supernumerarnim arterijama (53). Iako se rijetko može pojaviti i u sklopu ostalih oblika PH-a (53), uglavnom se javlja u grupi 1, gdje se može naći u otprilike 15 % PAH bolesnika (7). I dok se unutar cijele grupe 1 pojavljuje u 1/6 bolesnika, za IPAHA je pleksiformna lezija jedna od glavnih morfoloških obilježja (7). Prisustvo pleksiformnih lezija u bolesnika služi kao indikator težine bolesti i unatoč tome što nije jasno predstavljaju li samo morfološku „indikator leziju“ (52), moguće je da imaju ulogu i u progresiji bolesti kroz upalnu vaskularnu remodelaciju (54). Njihovo točno porijeklo i mehanizam nastajanja i dalje nisu poznati (53). Pretpostavlja se da nastaju kao posljedica djelovanja monoklonalne proliferacije endotela, migracije i proliferacije glatkih mišićnih stanica i akumulacijom cirkulirajućih upalnih i progenitorskih stanica (7).



**Slika 1 - Pleksiformna lezija izolirana laserski potpomognutom mikrodisekcijom; s dopuštanjem iz: Jonigk D et al. Plexiform lesions in pulmonary arterial hypertension composition, architecture, and microenvironment, *Am J Pathol.* 2011 (52)**

## 4.2 Patofiziološki mehanizmi

### 4.2.1 Plućna vaskularna disfunkcija

Glavni uzrok vaskularne disfunkcije jest poremećena ravnoteža vazokonstriktora i vazodilatatora koji oplakuju male plućne arterije. Vazokonstriktori koji igraju ulogu u patogenezi PAH-a jesu: tromboksan, endotelin i serotonin, dok je prisutna smanjena količina vazodilatatora: prostaciklina, dušikova monoksida (NO) i vazoaktivnog intestinalnog polipeptida (9). Od prethodno navedenih, progresivni defekti plućne vaskulature nastaju kao poremećaj tri ključna signalna puta: dušikova monoksida, prostaciklina PGI<sub>2</sub> i tromboksana A<sub>2</sub>, i endotelina 1 (ET-1). Naime, PAH je uzrokovan poremećenom vazodilatacijom zbog smanjene PGI<sub>2</sub> produkcije vezane uz disregulaciju ciklooksigenaze 2 i funkciju NO sintaze, popraćeno vazokonstrikcijom i mitogenkim efektima upreguliranog ET-1 signalnog sistema

(55). Također je zamijećena veza između vazokonstrikcije, koncentrične proliferacije i disfunkcije i smanjene ekspresije kalijevih voltažnih kanala u glatkom mišićju plućnih arterija, koja dovodi do porasta intrastaničnog kalcija u citoplazmi i posljedičnih mehanizama vazokonstrikcije i proliferacije (7).

U kontekstu vaskularne disfunkcije treba uzeti u obzir i disfunkciju endotela, koji se često spominje kao ključ razumijevanja patofiziološkog mehanizma bolesti (35,56). Iako nije jasan točan uzročno-posljedičan slijed noksi, oštećenje endotela ima dokazanu ulogu u patofiziologiji PAH-a, s obzirom da sudjeluje u ravnoteži prethodno spomenutih vazokonstriktora i vazodilatatora te zajedno s glatkim mišićjem i fibroblastima sudjeluje u proliferaciji i smanjenju lumena žila rezultirajući vaskulopatijom (7). Daljnja oštećenja endotela te međudjelovanje ostalih elemenata može rezultirati i in situ trombima koji dodatno smanjuju promjer lumena i povećavaju PVR (57).

#### 4.2.2 Plućna vaskularna proliferacija

Promjene u nekoliko signalnih puteva su odgovorne za proliferaciju. Uz spomenuti disbalans kalijevih voltažnih kanala Kv1 i Kv2, nalazimo i hipoksiju kao potencijalni etiološki čimbenik, točnije transkripcijske čimbenike HIF – 1  $\alpha$  i NFAT 2, koji također imaju ulogu i u smanjenju apoptoze, uz protein survivin (57). Svi su odgovorni za propagaciju glatkog mišićja.

Remodeliranje ekstracelularnog matriksa ima dokazanu patogenetsku ulogu koja je bazirana na istraživanjima na animalnim modelima u proliferaciji glatkog mišićja u distalnim plućnim arterijama (9).

IPAH je karakteriziran angioproliferativnim lezijama endotelnih stanica, hiperplazijom i hipertrofijom slojeva vaskularnog zida s povećanim mišićjem u prekapilarnih arteriola (12). Također, endotelne stanice nađene u pleksiformnim lezijama IPAH bolesnika su klonalnog podrijetla te pokazuju „otpornost apoptozi“ zbog čega se često uspoređuju i dovode u vezu s neoplazmatskim porijeklom (53,57).

#### 4.2.3 Upala

Upalni mehanizmi igraju bitnu ulogu u patofiziologiji IPAH-a. Pronađene su i opisane infiltracije upalnih stanica: mastocita, makrofaga, dendritičkih stanica te limfocita T i B u patološkim lezijama povezanim uz PAH, odnosno IPAH, naročito u okolici pleksiformnih lezija



(58,59). Prisutnost protutijela, autoreaktivnih protutijela i/ili odlaganja komplementa moguće dodatno pridonosi vaskularnom remodeliranju i okluziji.

U bolesnika s PAH-om su pronađeni povišeni parametri nekoliko proupalnih citokina: IL-1 $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  i IL-13 (60,61). IL-6, IL-8 i IL-10 su snažno povezani uz povećani rizik smrti (60,61). Serumske razine IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 i IL-12p70 su povećane u bolesnika koji boluju od IPAH-a ili nasljednog PAH-a (61). Također, cirkulirajuće razine IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 i IL-12p70 imaju značajan učinak na preživljenje i pokazuju se bitnim biomarkerima u stratifikaciji rizika za bolesnike (61).

Zamijećena je i uloga u produkciji i djelovanju autoreaktivnih protutijela u progresiji i uzroku IPAH-a. U određenim studijama kod 1/3 bolesnika su pronađena antinuklearna protutijela (ANA) te je utvrđena predilekcija za određene autoimune bolesti u bolesnika, što sugerira da određeni slučajevi IPAH-a imaju rizik od razvoja CTD-PAH kasnije u životu (62).

Komplementi isto doprinose razvoju bolesti, pogotovo aktivacija komplementa posredovana protutijelima u ranoj proupalnoj i proproliferativnoj fazi PH-a (58). Odlaganje C3d komponente je detektirano u perivaskularnom području pluća bolesnika s IPAH-om, s dokazima i povremenog odlaganja unutar neointime arterija s intimalnim zadebljanjem (58).

#### 4.2.4 BMPR2 i estrogen

Receptor koštanog morfogenetskog proteina 2 (BMPR2, eng, bone morphogenetic protein receptor) regulira rast vaskularnih glatkih mišićnih stanica aktiviranjem unutarstaničnih puteva SMAD i LIM kinaze. Ligandi ovog receptora su članovi TGF- $\beta$  superobitelji (63).

Estrogen i BMPR2 se dovode u vezu s PAH-om, odnosno IPAH-om. Estrogen se povezuje s većom prevalencijom ženskih bolesnika do 65 godina starosti, dok je smanjeni BMPR2 identificiran u slučajevima IPAH-a koji uključuju genetske aberacije, kao i onim slučajevima gdje su genetske aberacije odsutne (35). Promatrani zajedno, ovi podaci sugeriraju da BMPR2 štiti žene od PAH-a i da estrogen/Er $\alpha$  smanjuje njegovu ekspresiju. Žene s mutacijama i/ili polimorfizmim BMPR2 gena imaju veći rizik od razvitka PAH-a. Naime, mutacije BMPR2, koje rezultiraju gubitkom funkcije ili smanjenom ekspresijom, igraju bitnu ulogu u patogenezi PAH-a kroz vaskularnu remodelaciju i upalne procese. Promjene inducirane disrupcijom BMPR2 signalnih puteva u plućnim arterijama se mogu vidjeti u tri glavne vaskularne komponente: endotelnim stanicama, glatkim mišićnim stanicama i fibroblastima adventicije

(64). BMPR2 mutacije također utječu i na prirodenu i stečenu imunost te uzrokuju povišeni stupanj upale zbog prevelike produkcije proinflamatornih citokina i kemokina (64).

Također, estrogen igra ulogu u poticanju Th2 odgovora koji aktivira B stanice i povećava autoreaktivna protutijela i razine imunokompleksa, što povezujemo s većom prevalencijom CTD-PAH-a u žena (40).

Važno je napomenuti da BMPR2 igra bitnu ulogu u etiologiji nasljednog PAH-a (HPAH), te uzrokuje 80 % slučajeva nasljedne bolesti. Mutacije BMPR2 su identificirane u naizgled sporadičnim slučajevima IPAH-a s učestalosti od 11 do 40 % (65). Osim toga, mutacije BMPR2 u bolesnika s IPAH-om, nasljednim PAH-om i PAH-om povezanim s anoreksigenima su povezane s povećanim rizikom transplantacije pluća i sveukupnom smrtnosti, pogotovo u bolesnika mlađe dobi. Jedan od mehanizama koji se povezuje s tim je teži stupanj hemodinamskih poremećaja i niža stopa odgovora na vazodilatatore u bolesnika s BMPR2 mutacijama (65).

#### 4.2.5 Metabolizam željeza

PAH bolesnici često imaju manjak željeza, pogotovo IPAH bolesnici u kojih se postotak bolesnika s manjkom željeza kreće od 43 do 63 % (3,66,67). Nekoliko studija je potvrdilo da manjak intracelularnog željeza u glatkom mišićju plućnih arterija može mijenjati plućnu vaskularnu funkciju te su animalni modeli u kojih je inducirana deficijencija željeza prehranom počeli pokazivati histološka obilježja PAH-a (66). I dok je točna patofiziologija kompleksna, željezo očito sudjeluje u homeostazi plućne vaskulature i disregulacija metabolizma željeza doprinosi razvoju i progresiji IPAH-a (3,66).

#### 4.2.6 Lijekovi

Utvrđena je i povezanost između izloženosti određenih lijekova i toksina i nastanka PAH-a. Ta povezanost se klasificira kao defintivna ili moguća. Definitivna povezanost ustanovljena za navedene supstance: aminoreks, benfluoreks, dasatinib, deksfenfluramin, fenfluramin, metamfetamine i toksično ulje repice. Popis lijekova i toksina s mogućom povezanosti je u kontinuiranom porastu (3). Tvari s mogućom povezanosti uključuju: kokain, fenilpropanolamin, L-triptofan, kantarion, amfetamine, interferon- $\alpha$  i interferon- $\beta$ , alkilirajuće

tvari, bosutinib, direktno djelujuće antiviralne lijekove za hepatitis C, leflunomid i indirubin. Također postoji povećani rizik od perzistentnog PH-a u novorođenčadi majka koje uzimaju selektivne inhibitore ponovnog povrata serotonina (21).

#### 4.2.7 Utjecaj na desno srce

U bolesnika s PAH-om posljedica prolongirano povećanog PVR-a jest opterećenje zida desne klijetke zbog povećanja „afterloada“ desne klijetke. Povećani PVR dovodi do dilatacije i disfunkcije desne klijetke i konačno do desnostranog srčanog zatajenja. Kako PVR postepeno raste, tlak otpora se polagano povećava i desna klijetka inicira kompenzatorne mehanizme zadebljanja srčane stijenke i povećanja kontraktilnosti, prelazeći iz niskotlačne u visokotlačnu pumpu, održavajući „output“ desne strane srca (68). Međutim, u većini bolesnika ovi kompenzatorni mehanizmi nisu dovoljni i srce se ne može vječno remodelirati te desna klijetka s vremenom postaje disfunkcionalna. U onim slučajevima gdje je PVR kronično povišen, sistolička funkcija desne klijetke ne može pratiti „afterload“ pa će se progresivno dilatirati radi održavanja udarnog volumena. Dodatno, dijastolička disfunkcija nastupa zbog miokardijalne fibroze i zakočenja sarkomera (69). Sve ove promjene vode u ograničenje „outputa“ desne klijetke, povećavajući tlakove punjenja desne strane srca i smanjujući punjenje lijeve klijetke s konačnim smanjenjem sistemskog arterijskog tlaka i promijenjenom interakcijom klijetki tijekom sistole (69). Posljedično, srce ne uspijeva kompenzirati tlačno opterećenje i nastupa zatajenje desne strane srca (68).

## 5. Dijagnoza

Dijagnoza plućne hipertenzije se uglavnom bazira na ranom prepoznavanju simptoma i daljnjoj obradi bolesnika s vjerojatnosti za PAH, kronični tromboembolijski PH i ostale oblike teškog PH-a. Uz to, uvijek je bitno prepoznati podležeće bolesti i komorbiditete, koji dodatno osvjetljavaju sliku zdravstvenog stanja bolesnika, kako bi osigurali ispravnu klasifikaciju i procjenu rizika i liječenje, naročito u bolesnika s kroničnim bolestima srca i pluća (WHO grupe 2 i 3), kojih ima i najviše (3,5). U tome nam pomaže anamneza, fizikalni pregled i elektrokardiografija u mirovanju u kontekstu primarne zdravstvene skrbi. Transtorakalna ehokardiografija nam omogućuje neinvazivan pogled na kardiopulmonalnu funkciju i danas je glavna pretraga probira (21).

Dijagnoza PAH-a je kompleksni, specijalistički proces. Prosječan period od pojave simptoma do postavljene dijagnoze je duži od 2 godine (3,4,70). Ona se postavlja u odsutnosti alternativnog uzroka PH-a. Detaljna anamneza, fizikalni status, (serološka) procjena sistemskih i infektivnih bolesti nužna je za evaluaciju komorbiditeta koji mogu povećati ili smanjiti indeks kliničke sumnje na PAH (4). Kao što smo prethodno napomenuli, PAH se sve više dijagnosticira u bolesnika koji su u 5. desetljeću života i stariji, odnosno u populaciji koja je obilježena prisutnošću komorbiditeta, naročito bolesti lijevog srca ili opstruktivne bolesti pluća. U nadi da postavimo što točniju dijagnozu, često su potrebne dodatne pretrage koje uključuju sumacijsku snimku torakalnih organa, elektrokardiografiju u naporu, plućne funkcijske testove, kompjuteriziranu tomografiju, CT s kontrastom, plućnu angiografiju, magnetsku rezonanciju srca, laboratorijske nalaze i studije sna s noćnom oksimetrijom (3,4,21). Dijagnoza IPAH-a se skladno tome bazira na odsutnosti znakova svih ostalih uzroka PH-a i u odsustvu bilo kojih plućnih ili medijastinalnih nalaza koji mogu ponuditi trag o alternativnoj etiologiji (12).

U 85 % bolesnika koji se prezentiraju sa simptomima potvrđenog PH-a, nalazi rendgena i EKG-a će biti abnormalni (71).

### 5.1 Klinička prezentacija

Kliničke manifestacije bolesti su slične među oboljelima od PAH-a nevezano uz etiologiju (7). PH bi trebao biti diferencijalna dijagnoza u svakog bolesnika koji se prezentira neobjašnjivom zaduhom i/ili ograničenjem napora, uz ostale nespecifične simptome poput intermitentne nelagode u prsima uz napor, vrtoglavice, slabosti i umora (3).

Simptomi PAH-a su nespecifični i većinski povezani s disfunkcijom desnog srca zbog progresivne plućne vaskulopatije i posljedičnom intolerancijom napora rano u bolesti. Dominantni simptom je zaduha pri progresivno manjem naporu. Sama prezentacija može biti uvjetovana pratećim bolestima i stanjima, a ostali česti simptomi povezani su uz stadije i težinu bolesti. Navedeni prema pojavnosti u progresiji od ranijih prema kasnijima uključuju: zaduhu u naporu, umor i rapidno umaranje i iscrpljenost, zaduhu pri saginjanju (bendopneja, eng. bendopnoea), palpitacije, hemoptize, naporom induciranu abdominalnu distenziju i mučninu, sinkope i povećanje tjelesne težine (4,21,24).

Rjeđi simptomi koji se javljaju uz plućnu arterijsku dilataciju su: bol u prsima tijekom napora, disfonija, kratkoća daha, piskanje („wheezing“), kašalj, infekcije donjeg dišnog sustava i atelektaze (3).

Nalazi fizikalnog pregleda obično otkrivaju znakove povezane uz srčane probleme: razdvajanje drugog srčanog tona, pansistolčki šum trikuspidalne regurgitacije, dijastolički šum, hepatomegaliju, splenomegaliju, ascites, periferne edeme, cijanozu, distenziju vratnih vena i S3 galop (3,71,72).

## **5.2 Procjena rizika i prognoza**

PH je životno ugrožavajuće stanje povezano s povećanom smrtnosti nevezanom uz klasifikaciju i podležeću etiologiju (21). U pokušaju procjene rizika i davanja prognoze, ispitujuemo nekoliko parametara: mjerimo toleranciju napora, svrstavamo bolesnike u WHO funkcionalne kategorije (WHO-FC, eng. WHO functional class), analiziramo hemodinamske vrijednosti, laboratorijske nalaze i slikovne pretrage. Također se obraća pozornost tijekom kontrola na promjenu simptoma, novosti u kliničkoj procjeni i promjene WHO-FC.

WHO-FC predstavlja jedan od najsnažnijih prediktora preživljenja tijekom uspostave dijagnoze i na kontrolama bolesnika (3). Svaka promjena funkcionalne klase bolesnika bi trebala sa sobom nositi detaljnu dijagnostičku analizu uzroka.

### Tablica 3 - WHO klasifikacija funkcionalnih statusa bolesnika PH-a

prilagođeno prema Tablici 15 iz: *Humbert M et al 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension* (3); s dopuštanjem

Klasa	Opis
WHO-FC I	Bolesnici PH-a bez ograničenja fizičke aktivnosti; uobičajena fizička aktivnost ne uzrokuje tipične simptome
WHO-FC II	Bolesnici PH-a s blagim ograničenjem fizičke aktivnosti; bez simptoma u mirovanju; u uobičajenoj aktivnosti blaga zaduha ili umor, srčana bol ili moguća sinkopa
WHO-FC III	Bolesnici PH-a sa značajnim ograničenjem fizičke aktivnosti; bez simptoma u mirovanju; aktivnost manjeg intenziteta od uobičajene uzrokuje zaduhu ili umor, srčanu bol ili moguću sinkopu
WHO-FC IV	Bolesnici PH-a s nemogućnosti obavljanja bilo kakve fizičke aktivnosti bez pojave simptoma; pokazuju znakove desnog HF-a; zaduha i/ili zamor mogu biti prisutni i u mirovanju

Šestominutni test hoda (6MWT, eng. 6-minute walking test) je najčešće korišten test tolerancije napora. Mjeri se prehodana udaljenost u metrima tijekom šest minuta. Interpretira se u kliničkom kontekstu uzimajući u obzir spol, dob, visinu, težinu, komorbiditete, potrebu za kisikom i motivaciju (3). Granične vrijednosti za jednogodišnju smrtnost i preživljenje su 165 m i 440 m (73).

Kardiopulmonalno testiranje tjelovježbom (CPET, eng. cardiopulmonary exercise testing) je neinvazivna metoda procjene funkcionalnog kapaciteta i ograničenja napora. Siguran je i za bolesnike sa značajnim ograničenjem aktivnosti (3).

Danas je često u kliničkoj praksi korištenje višeparametarskih alata za procjenu rizika, kao što su: REVEAL, COMPERA, metoda švedskog PAH registra, metoda francuskog registra plućne hipertenzije (FPHR) i Bolonjska strategija (74).

### **5.3 Elektrokardiografija**

Elektrokardiografija je obično jedan od prvih kvantitativnih testova koji su učinjeni prilikom obrade bolesnika s PH-om i smatra se korisnim alatom za probir bolesnika. Abnormalnosti elektrokardiograma nas mogu uputiti prema dijagnozi PH-a, dajući nam prognostičke informacije te mogu detektirati aritmije i znakove ljevostrane bolesti srca. Značajni znakovi koje možemo zamijetiti na EKG-u su devijacija osi udesno, dilatacija desnog atrija, hipertrofija desne klijetke, P pulmonale, blok desne grane, uzorak naprežanja desne klijetke i prolongirani QTc interval. Patološki nalazi EKG-a u bolesnika s PAH-om su povezani s lošijom prognozom (72).

Normalan EKG ne isključuje mogućnost PH-a, ali normalan EKG u kombinaciji s normalnim biomarkerima poput BNP/NT-proBNP-a je povezan s niskom vjerojatnošću PH-a (3,71).

### **5.4 Rendgenogram**

Sumacijska snimka torakalnih organa uglavnom pokazuje abnormalne nalaze u bolesnika s PH-om, međutim, normalan nalaz ne isključuje PH. Radiografski znakovi uključuju karakterističnu konfiguraciju srčane siluete zbog uvećanja desne strane srca i plućne arterije, uvećane centralne plućne arterije s rapidnim sužavanjem periferne plućne vaskulature (eng. pruning) (3,75).

Radiogrami prsa su abnormalni u 90 % bolesnika a s IPA-om tijekom uspostavljanja dijagnoze. Nalazi u bolesnika s IPA-om su slični onima unutar grupe 1, ali bitno je napomenuti da težina bolesti ne korespondira s nalazima rendgena (3,15).

### **5.5 Laboratorijske pretrage**

U sklopu obrade bolesnika sa sumnjom ili novih potvrđenih bolesnika s PH-om/PAH-om, laboratorijskim pretragama nastojimo potvrditi ili isključiti znakove komorbiditeta ili komplikacija. Standardni nalazi koji se uzimaju uključuju: crvenu krvnu sliku, elektrolite, pokazatelje bubrežne funkcije, urate, jetrene parametre, status željeza i BNP ili NT-proBNP. Serološko testiranje bi trebalo uključiti testiranje na hepatitis i HIV. Funkcija štitnjače i autoantitijela bi također trebala biti kontrolirana (3,72).

## 5.6 Plućni funkcijski testovi i acido-bazni status

Plućni funkcijski testovi (PFTs, eng. pulmonary function tests) bi trebali uključivati totalni kapacitet pluća i difuzijski kapacitet pluća (DLCO, eng. diffusing capacity for carbon monoxide). U većini bolesnika s PAH-om, postoji blagi restriktivni obrazac i smanjen DLCO (72). Unatoč tome, mogu se pojaviti i blagi opstruktivni i mješoviti obrasci (3,71). Prisustvo jasnih opstruktivnih i restriktivnih uzoraka ukazuju na podležeću bolest pluća.

Plinska analiza arterijske krvi bolesnika s PAH-om uključuje uglavnom normalan ili blago smanjen parcijalni tlak kisika ( $\text{PaO}_2$ ), dok je parcijalni tlak ugljikova dioksida ( $\text{PaCO}_2$ ) tipično snižen zbog alveolarne hiperventilacije (3).

## 5.7 Ehokardiografija

Ehokardiografija je i dalje najvažniji neinvazivni dijagnostički test za PAH (72). Pruža nam važne prognostičke podatke i bitne parametre pomoću kojih procjenjujemo prosječni tlak desnog ventrikula, desnog atrija i plućne arterije. Metoda izbora je široko dostupna transtorakalna ehokardiografija, koja iako nije dovoljna za potvrdu dijagnoze, svejedno pruža uvid u hemodinamsko stanje kardiovaskularnog sustava i pluća (76). Za detekciju umjerenog PH-a, ehokardiografija ima osjetljivost od 79 - 100% i specifičnost od 68 – 98 %. Ima ograničenu sposobnost procjene plućnih arterija, izuzev glavne plućne arterije i ograničena je u procjeni ventrikularne funkcije (77,78). S obzirom na heterogenu narav bolesti, ne postoji jedinstven ehokardiografski parametar kojeg bi iskoristili za postavljanje opravdane sumnje na PH. Međutim, to ne znači da ne postoje korisni parametri za predviđanje bolesti.

Maksimalna brzina trikuspidalne regurgitacije (TRV, eng. tri Tricuspid Regurgitation Velocity) je ključna varijabla u predviđanju mogućnosti PH-a te nam vrijednost  $> 2.8$  m/s može sugerirati da postoji visoka šansa postojanja PH-a (79). Nove smjernice ESC/ERS-a preporučuju korištenje TRV-a umjesto procjene sistoličkog plućnog arterijskog tlaka (sPAP, eng. systolic pulmonary arterial pressure) u procjeni vjerojatnosti PAH-a (3). S obzirom da TRV nije dovoljan, uzimajući u obzir pragove od 2.8 m/s do 3.4 m/s, on se kombinira s prisutnosti ili odsustvom drugih parametara, koji nam govore o morfologiji i funkciji RV-a za ehokardiografsku vjerojatnost postojanja PH-a koja se zatim kategorizira u nisku, srednju i visoku vjerojatnost.



Dodatni parametri koji se koriste za procjenu desnog ventrikula su: TAPSE (eng. tricuspid annular plane systolic excursion), omjer TAPSE/sPAP, naprezanje slobodnog zida desne klijetke i brzina trikuspidalnog anulusa (S' val) izvedenih iz Doppler slikovne analize i potencijalno ejekcijska frakcija desne klijetke (RVEF) izvedena iz 3D ehokardiografije (3).

**Tablica 4. - Ehokardiografska procjena PAH-a**

reproducirano i prilagođeno prema podacima iz: *Humbert M et al 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension* (3); s dopuštanjem

Maksimalan TRV (m/s)	Prisutnost drugih EHO znakova PH	Ehokardiografska vjerojatnost PH
≤ 2.8	NE	niska
≤ 2.8	DA	srednja
2.9 – 3.4	NE	
2.9 – 3.4	DA	visoka
> 3.4	/	

Hipertrofija LV, abnormalna dijastologija LV, zakrivljenost interatrijalnog septuma s lijeva nadesno i dimenzija lijevog atrija po dužoj osi > 4,4 cm, mogu biti od pomoći u razlikovanju postkapilarnog PH-a od prekapilarnog PH-a (4).

Pokazalo se da u bolesnika s IPAH-om lateralne mitralne anularne brzine koreliraju s plućnim kapilarnim zaglavnim tlakom (PCPW, eng. pulmonary capillary wedge pressure), dok istovremeno isključuju uzrok PAH-a povezan s lijevim srcem (76).

**5.8 Ventilacijsko - perfuzijska scintigrafija**

Ventilacijsko – perfuzijska scintigrafija se dominantno koristi u bolesnika sa sumnjom PH-a kako bi se potvrdila ili isključila dijagnoza kroničnog tromboembolijskog PH-a (3,72). Svi

bolesnici sa suspektim ili potvrđenim PH-om bez potvrde LHD-a ili plućnih bolesti bi trebali napraviti V/Q skeniranje (21). U identifikaciji perifernih tromba, ona je osjetljivija metoda od CT plućnog angiograma, a ima i visoku specifičnost (71).

## **5.9 Kompjuterizirana tomografija (CT)**

CT se može pokazati korisnim sredstvom u donošenju odluke o dijagnozi PH-a. Znakovi koji su česti i visoko prediktivni u bolesnika s PH-om su: povećani PA dijametar  $\geq 30$  mm, veći od ascedentne aorte iste razine, odnosno omjera PA/aorta  $> 0,9$ ; povećane srčane komore, RVOT debljina zida  $\geq 6$  mm i septalna devijacija  $\geq 140^\circ$  (3,12).

Centrilobularni noduli u plućnom parenhimu su poznati nalaz u bolesnika s PAH-om. Smatraju se znakom teškog PH-a i često su prisutni u bolesnika s IPAH-om koji su na višegodišnjoj terapiji vazodilatatorima, dok su rjeđi u novodijagnosticiranih IPAH bolesnika (12,80).

Radiološki IPAH prati dijagnostički okvir dijagnoze isključenja. Glavne karakteristike uključuju dilataciju centralne plućne arterije, nagli pad promjera segmentalnih i subsegmentalnih arterija i izostanak znakova intraluminalnih tromba. Također, bronhalna arterijska hipertrofija je tipično odsutna u IPAH-u, dok je prisutna u CTEPH-u (12). I dok manjak specifičnih znakova uvijek budi sumnju na IPAH, nerijetko se mogu pojaviti i znakovi karakteristični za druge bolesti, poput medijastinalne limfadenopatije, koja je češća u bolesnika s obilježjima plućne veno – okluzivne bolesti i/ili plućne kapilarne hemangiomatoze (81). Pleuralne efuzije nalazimo u  $\sim 20$  % IPAH bolesnika (81).

## **5.10 Magnetska rezonancija**

Magnetska rezonancija je jedna od najtočnijih dijagnostičkih metoda za procjenu morfologije i funkcije desne klijetke. Također je možemo koristiti za analizu anatomije plućnih arterija i procjenu plućnog krvotoka. MR je osjetljiv za dijagnosticiranje ranih znakova PH-a i dijagnostiku CHD-a, kao i za procjenu učinkovitosti liječenja PH-a (3,12).

## **5.11 Kateterizacija desne strane srca**

Kateterizacija desne strane srca je zlatni standard za dijagnostiku i klasificiranje PH-a (3,72). Kombinacijom mjerenih i izračunatih varijabli, uključujući prethodno spomenute sPAP, mPAP,

PAWP, SMV i PVR, u skladu s prethodnim nalazima, ona predstavlja zadnji korak konačne potvrde dijagnoze. Također, omogućuje testiranje vazoreaktivnosti koja je značajna pretraga u predviđanju odgovora na vazodilatatore u bolesnika s IPAH-om. Najveća mana su joj sama invazivnost postupka i manjak informacija o plućima i medijastinumu. Unatoč tome, njena preciznost i značaj za definiranje PH-a je univerzalno prepoznata i pojedini autori pozivaju i na njeno korištenje ranije unutar dijagnostičkog algoritma, skraćujući time vrijeme od manifestacije simptoma do krajnje dijagnoze (82).

## 5.12 Vazoreaktivnost

Testiranje vazoreaktivnosti se jedino preporučuje u bolesnika s dijagnozom IPAH-a, HPAH-a ili DPAH-a. Primjenom inhaliranog dušikovog monoksida ili iloprosta nastojimo izazvati reakciju koja se očituje redukcijom mPAP-a  $\geq 10$  mmHg i postizanjem konačne vrijednosti mPAP-a  $\leq 40$  mmHg. Time identificiramo akutne vazorespondere koji su potencijalni kandidati za liječenje visokim dozama blokatora kalcijevih kanala (3).

## 5.13 Novosti u dijagnostici IPAH-a

Kao što je prethodno spomenuto u poglavlju Definicije i klasifikacije, jedno od najznačajnijih novosti vezanih uz dijagnostiku jest upravo promjena hemodinamske definicije PH-a, spuštanjem vrijednosti mPAP-a s 25 na 20 mmHg, kao i uključivanje vrijednosti PVR-a u sve oblike, pogotovo u prekapilarni PH te spuštajući prag PVR-a za sve oblike s 3 WU na 2 WU. Cilj spuštanja pragova je ranija identifikacija bolesnika, jer znamo da kasna dijagnoza doprinosi povećanom morbiditetu i skraćenom životnom vijeku.

Novosti nalazimo i u klasifikaciji, gdje su bolesnici s IPAH-om podijeljeni u 2 grupe s obzirom na test vazoreaktivnosti, uvodeći podtipove akutnih respondera i nonrespondera. Također su ažurirane stvari koje se koriste za testiranje vazoreaktivnosti, koje sada uključuju: inhalirani dušikov monoksid, inhalirani iloprost ili intravenski primijenjen epoprostenol. Intravenski adenozin se više ne preporučuje zbog učestalih nuspojava (3).

Prethodni algoritam dijagnostike iz smjernica je ažuriran i predložene su mjere probira određenih grupa bolesnika, asimptomatskih visokorizičnih grupa, uključujući bolesnike nosioce mutacija BMPR2, blisku rodbinu bolesnika s HPAH-om te je stavljen naglasak i na ranu dijagnostiku (3). S obzirom da je uspostavljena veza između BMPR2 mutacija i

patogeneze IPAH-a, napredak genetičkih screening metoda bi se mogao pokazati korisnim za ranu obradu bolesnika s IPAH-om. Unatoč tome, trenutno nema prihvaćenih strategija probira za evaluaciju PAH-a u nosioca mutacije BMPR2.

Što se tiče samog dijagnostičkog algoritma, novi naglasak je stavljen na pristup 3 koraka koji možemo sažeti u tri glavne poruke: 1. uspostavljanje sumnje na PH, 2. detekcija ehokardiografijom, 3. potvrda kateterizacijom desne strane srca (3).

Novosti su i u procjeni rizika u bolesnika. U prethodnoj inačici smjernica, bolesnici su grupirani u 3 kategorije rizika: niskog, srednjeg i visokog, prema procjeni smrtnosti unutar 1 godine (< 5 %, 5 – 10 %, > 10 %) (15). Model je baziran na korištenju što više varijabla s jakim naglaskom na tip bolesti, 6MWT, BNP/NT-proBNP i hemodinamske varijable. Iako stratifikacija u tri grupe prilikom postavljanja dijagnoze ostaje, kod praćenja se sada preporuča korištenje modela 4 kategorije s podjelom grupa srednjeg rizika u grupe niskog-srednjeg i visoko-srednjeg rizika. On se također temelji na korištenju višestrukih parametara, pogotovo WHO-FC grupa, 6MWT i NT-proBNP-a, a prednost je u boljoj diskriminaciji unutar grupa bolesnika srednjeg rizika (3).

Novo je i ponovno korištenje parametara dobivenih u opterećenju. Kateterizacija desne strane srca predstavlja zlatni standard za procjenu hemodinamike tijekom tjelovježbe. Nudeći nekoliko korisnih dodatnih informacija u dijagnostici, preporučene vrijednosti su nagib PAWP/SMV > 2 mmHg/L/min u prepoznavanju abnormalnog porasta PAWP-a i cut-off vrijednost PAWP-a od > 25 mmHg tijekom ležećih vježbi (3). Kardiopulmonalno testiranje tjelovježbom je također koristan alat u procjeni podležećih patofizioloških mehanizama koji dovode do intolerancije napora (3). S obzirom da se PAH bolesnici često pojavljuju s nespecifičnim simptomima u naporu, rano testiranje opterećenja uz ostale testove se može pokazati bitnom strategijom u ranoj dijagnostici (4).

### 5.13.1 Korištenje biomarkera

Biomarkeri mogu doprinijeti ranoj neinvazivnoj detekciji i praćenju bolesti. Nekoliko novijih studija je pokušalo identificirati postojeće biomarkere koji bi pomogli u dijagnostici PAH i IPAH bolesnika (83,84). U obzir su uzeti: RDW, LDL-c, d-dimeri, NT-proBNP, IL-6 i urati. Jedinim zasad korisnim markerom ipak ostaje N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP, eng. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) kao marker s visokom osjetljivošću za PAH i IPAH, iako s niskom specifičnošću s obzirom da

prema njemu ne možemo razlikovati bolesnike s PAH-om od ostalih srčanih bolesnika. Od prije je poznato da je NT-proBNP najkorisniji klinički pokazatelj miokardijalnog napora i koristi se za stratifikaciju rizika u srčanim bolestima. On je pozitivno povezan s pokazateljima težine bolesti, uključujući funkciju desne klijetke, PVR, tlak u desnom atriju, dimenzije desnog ventrikula i intoleranciju napora. Negativnu korelaciju pokazuje prema 6MWT, kardijalnom indeksu i miješanoj venskoj koncentraciji kisika. Također, NT-proBNP se značajno smanjuje nakon početka liječenja zajedno sa smanjenjem PVR-a i kao takav se može koristiti kao pokazatelj preživljenja (85–87). Također, plazmatske razine NT-proBNP-a pokazuju najveću razliku između PAH bolesnika i kontrola u istraživanjima (83). BNP isto može služiti kao koristan pokazatelj. Iako nema dokazane prednosti ispred NT-proBNP-a, pokazuje snažnu korelaciju s hemodinamskim učincima PAH-a uz prednost manje eliminacije bubrezima (8). Unatoč tome, NT-proBNP ostaje kao bolji prediktor prognoze te zajedno s BNP-om služi kao bitan pokazatelj dugoročnih ishoda PAH bolesnika tijekom obrade, liječenja i praćenja (8,21).

Nije pronađen nijedan drugi novi pokazatelj koji bi imao jednaku osjetljivost i specifičnost kao NT-proBNP za detekciju i praćenje PAH-a (83). Kombiniranje nekoliko markera dostupnih unutar rutinskih krvnih pretraga bi moglo popraviti specifičnost. Jedna studija je pronašla kako bi upotreba CRP/albumin omjera (CAR, eng. C-reactive protein/albumin ratio) i urata mogla pomoći u prognostici preživljenja i smrtnosti (88). Također, uključujući NT-proBNP, niti jedan od biomarkera nema dovoljnu preciznost da zamijeni invazivne dijagnostičke metode (83).

Dakle, BNP i NT-proBNP ostaju jedini biomarkeri rutinski korišteni u kliničkoj praksi koji imaju korelaciju s miokardijalnim stresom i prognostičkim informacijama (3,83,84).

Trenutno se rade istraživanja na pronalaženju potencijalnih novih biomarkera. Pronađeno je nekoliko različitih ekspresija gena vezanih uz periferne mononuklearne stanice u bolesnika s IPAH-om i te promjene transkriptoma vjerojatno doprinose upali i vaskularnom remodeliranju (89). Daljnja istraživanja su potrebna za utvrđivanje njihovih dijagnostičkih i terapijskih koristi. Tet metilcitozin dioksigenaza 2 (TET2), ključan enzim DNA demetilacije bi mogao biti jedan od potencijalnih budućih biomarkera za bolesnike s PAH-om. Povezan je s patogenezom PAH-a u eksperimentalnim animalnim modelima i kohortama APAH i IPAH bolesnika (8).

Protein 1 međusloja hrskavice (CILP1, eng. cartilage intermediate layer protein) koji je uključen u profibrotsko signaliziranje u miokardu, pronađen je povišen u animalnim modelima i u PAH bolesnika s poremećenom funkcijom miokarda, potencijalno pružajući informacije o znakovima patološke remodelacije srca koja je povezana s lošijom prognozom (8).

Translacijski kontrolirani tumorski protein (TCTP, eng. translationally controlled tumor protein) je antiapoptotički medijator zamijećen značajno povišen u plazmi u bolesnika s IPAH-om, kao i u animalnim modelima. On predstavlja potencijalni indikator početka bolesti i potencijalni biomarker odgovora na antiremodelirajuću terapiju (90).

Nekoliko prethodnih studija je povezal o i troponin I, TIMP-1, TIMP-2 i IGFBP-2 s težom dijagnozom, prognozom i liječenjem (8,91). S obzirom na kompleksnu patofiziologiju PAH-a, dodatna istraživanja su potrebna za pronalazak biomarkera radi unaprjeđivanja dijagnostičke obrade.

### 5.13.2 Genetika

S produbljivanjem genetskih istraživanja PAH-a, pronađeno je nekoliko povezanih patogenih gena. Novija studija iz 2018. je identificirala uzročne mutacije u genima: BMPR2, TBX4, ACVRL1, ENG, SMAD9 i KCNK3 (92). Etiologija PH-a i IPAH-a je također povezana s disfunkcijom gena kaveolina 1 (CAV1) (93). Mutacije gena prostaglandin sintaze (PTGIS) su u jednoj studiji pronađene u 6,1 % IPAH bolesnika te su također rijetke mutacije tog gena povezane uz veću osjetljivost na prostacikline (94). Bialelne EIF2AK4 mutacije su također značajne u IPAH bolesnika te ih povezujemo uz fenotip koji se pojavljuje sa sniženim difuzijskim kapacitetom pluća (95). Bolesnici s bialelnim mutacijama EIF2AK4 bi trebali ranije biti uključeni u proces transplantacije pluća zbog lošijeg odgovora na liječenje (96).

Što se tiče pojava mutacija, pretpostavlja se da se u IPAH-u one nasljeđuju od roditelja koji je asimptomatski nositelj ili nastaju de novo (95). De novo varijante u određenim studijama mogu objasniti i do 19 % pedijatrijskih IPAH bolesnika (95). Također, bolesnici s prethodno spomenutom BMPR2 mutacijom su u prosjeku 10 godina mlađi, nisu vazoreaktivni, imaju niži srčani indeks i viši PVR (65). Razumijevanje genetske etiologije i čestih genetskih varijanti pomažu u analiziranju razvitka bolesti, preživljenja i odgovora na terapiju (95).

Ovi podaci naglašavaju mogućnost genskog probira potencijalnih PAH bolesnika i značaj genske dijagnoze za učinkovito liječenje PAH bolesnika.

### 5.13.3 Fenotipi

IPAH se može smatrati i kliničkim sindromom, a ne specifičnom bolesti. To bi potencijalno objasnilo samu heterogenost bolesti i zašto unatoč razvoju novih lijekova očekivani životni

vijek u bolesnika s IPAH-om ostaje neprihvatljivo nizak (97). Jedno od objašnjenja te heterogenosti bi uključivalo postojeći dijagnostički postupak koji je više baziran na otklanjanju drugih srčanih i plućnih bolesti kao i drugih vrsta PH-a, a ne potvrđivanju prisustva samog IPAH-a. Bolesnici ne odgovaraju jednako na lijekove koji su nam na raspolaganju, a sličan „afterload“ desne klijetke može, ali i ne mora progredirati u zatajenje. Jedna analiza je korištenjem algoritama grupiranja (eng. clustering algorithm) na IPAH bolesnicima identificirala 4 grupe, koje pokazuju fenotipski distinktnu i klinički značajnu razliku među grupama (98). Analizom COMPERA registra su identificirane 3 fenotipske grupe (99). Grupiranje bolesnika s IPAH-om unutar fenotipova bi moglo izrazito pomoći u trenutnim alatima procjene rizika (98).

Također, među bolesnicima koji zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za IPAH, pojavljuje se fenotip povezan uz niski DLCO i povijest pušenja (100). Analizom COMPERA i ASPIRE registra, utvrđena je grupa IPAH bolesnika fenotipski slična bolesnicima WHO grupe 3, imajući malo tog zajedničkog s ostalim bolesnicima IPAH-a osim teškog prekapilarnog PH-a. S tim primijećenim fenotipom se javljaju patogenetske, dijagnostičke i terapijske implikacije koje zahtijevaju daljnju istragu (100).

#### 5.13.4 Slikovne metode

Magnetska rezonancija korištenjem hiperpolariziranog  $^{129}\text{Xe}$  plina omogućuje trodimenzionalan prikaz distribucije plinova pluća i njihovog prijenosa, čime daje bliži uvid u stanje alveola, intersticijalnih barijera i crvenih krvnih stanica (4). KOPB, intersticijska plućna fibroza, lijevostrano srčano zatajenje i PAH pokazuju jedinstvene  $^{129}\text{Xe}$  MR rezultate i rezultate dinamičke spektroskopije (101).

Nova metodologija korištenja dvodimenzionalnih presjeka dobivenih CT angiografijom u trodimenzionalnoj rekonstrukciji plućne vaskulature ima potencijalan doprinos u ranoj dijagnostici PAH-a (4). Novije slikovne metode kao što su 3D ehokardiografija, „dvojnenergijski“ CT (DECT, eng. dual energy CT), pozitronska emisijska tomografija fluorodeoksiglukozom (FDG-PET) i 4D protočna MR mogu pomoći u procjeni težine PAH-a te u kombinaciji sa standardnim načinima snimanja se mogu pokazati kao korisni alati praćenja bolesti i procjene odgovora na terapiju (102).

## 6. Liječenje

Zahvaljujući napretku u novim opcijama liječenja, preživljavanje IPAH bolesnika kontinuirano raste. Uspoređujući podatke dobivene analizom REVEAL i COMPERA registara, postotak preživljenja nakon jedne, dvije i tri godine se popravlja zadnjih 20 godina (35). Međutim, unatoč napretku medicine, PAH ostaje složena bolest. IPAH bolesnici imaju i dalje nedopustivo visoku smrtnost, naročito u kategorijama srednjeg i visokog rizika (97). Iako su se napretkom novih metoda liječenja i ranijom dijagnostikom značajno popravili prosječni hemodinamski parametri, funkcionalni kapacitet i općenito kvaliteta života IPAH bolesnika i dalje nema adekvatnog lijeka (66). Također, trenutno ne postoji dogovor vezan uz najučinkovitije liječenje PAH-a (103).

Trenutna strategija liječenja PAH-a se može podijeliti u opće mjere, potporne terapije i PAH specifične terapije (3).

### 6.1 Opće mjere

Dokazano je da tjelovježba može imati pozitivan učinak na zdravlje PAH bolesnika, poboljšavajući kvalitetu života bolesnika i vrijednosti 6MWT-a (104). Preferiraju se aerobne tjelovježbe nižeg intenziteta u skladu sa simptomima dok intenzivne izometrične vježbe potencijalno mogu dovesti do sinkope (16).

S obzirom na prethodno spomenute patofiziološke mehanizme, uključujući stvaranje tromba i potencijalne promjene u koagulacijskom sustavu, postoji opravdani razlog za uvođenje antikoagulantnih lijekova u liječenju bolesnika. Međutim, još uvijek nema konkretnih podataka o njihovom pozitivnom učinku te njihov izbor kao terapijske opcije uvelike ovisi o individualnom slučaju i samom liječniku (3). Nedavni sustavni pregled literature i metaanaliza nije našla nikakav značajni benefit primjene antikoagulansa za preživljenje IPAH bolesnika (105).

Već smo spomenuli da većina PAH bolesnika ima srčane probleme kao posljedicu progresivne vaskulopatije. Jedan od simptoma povezanih s porastom tlaka u desnom atriju jest retencija tekućine. U simptomatskom liječenju se mogu koristiti diuretici Henleove petlje, tijazidi i antagonisti mineralokortikoidnih receptora kao monoterapija ili u kombinaciji, naravno uz praćenje renalne funkcije i elektrolita (3). Uz to se preporuča smanjeni unos soli i tekućina (16).



Manjak željeza i anemija su česti u PAH bolesnika (3,66). Manjak željeza u PAH bolesnika je povezan sa smanjenim funkcionalnim kapacitetom, pogoršanom miokardijalnom funkcijom, težim simptomima i većim rizikom smrti (3,66). Zbog toga je potrebno redovito pratiti serumske razine željeza, feritina i zasićenosti transferina u krvi (3). Preporuča se nadomjesna terapija oralnim preparatima željeza, dok je u teškoj anemiji uzrokovanoj manjkom željeza (hemoglobin  $< 7 - 8$  g / dL), potrebna intravenska nadomjesna terapija (3).

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori, eng. angiotensin-converting-enzyme), blokatori angiotenzinskih receptora (ARB), kombinacija ARB-a i inhibitora neprilizina (ARNI),  $\beta$  blokatori ili ivabradin nisu preporučeni, osim ako nisu potrebni za liječenje komorbiditeta (3). Nadomjesna terapija kisikom koristi se kod bolesnika s trajno sniženim ( $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg) vrijednostima kisika u arterijskoj krvi (3).

Bolesnicima je također potrebna i psihosocijalna potpora kao i imunizacija protiv SARS-CoV-2, virusa gripe i *Streptococcus pneumoniae*, s obzirom da spadaju u ugrožene grupe (3).

## 6.2 Lijekovi

### 6.2.1 Blokatori kalcijevih kanala

Prethodno smo spomenuli testiranje vazoreaktivnosti i klasifikaciju bolesnika IPAHA-a u 2 grupe. Bolesnici koji su akutni responderi na testiranje mogu potencijalno pogodno odgovoriti na liječenje blokatorima kalcijevih kanala (BKK). Međutim, manje od 10 % bolesnika IPAHA-a, kao i HPAHA-a i DPAHA-a imaju pozitivan odgovor na testiranje vazoreaktivnosti (106). Uz to, ako svrstamo bolesnike u grupu akutnih respondera, to ne znači da će njihov dugoročni odgovor uvijek biti povoljan (3). Povoljan odgovor imaju bolesnici koji su nakon kroničnog liječenja BKK-om u WHO-FC I i II te imaju vrijednosti mPAP-a  $< 30$  mmHg i PVR-a  $< 4$  WU. U slučaju perzistencije simptoma i nezadovoljavajućih hemodinamskih parametara, treba uključiti dodatnu terapiju (3).

Najčešće korišteni BKK su nifedipin, diltiazem i amlodipin. Najčešće nuspojave koje se javljaju su hipotenzija i periferni edemi (3).

## 6.2.2 Antagonisti endotelinskih receptora (ERA)

U poglavlju Patogeneza smo istaknuli bitnu ulogu signalnog puta ET-1 u patofiziologiji PAH-a. Vežanjem ET-1 na endotelinske receptore A (ETA) i B (ETB), koji su locirani na glatkom mišićju plućnih arterija, dolazi do promjene lumena vazokonstrikcijom, poticanja proliferacije i povećavanja PVR-a. Antagonisti endotelinskih receptora mogu biti ETA selektivni, ETB selektivni, ili su neselektivni i vežu se jednako i za ETA i ETB receptore (107). Selektivno blokiranje A receptora i neselektivno blokiranje i A i B receptora pokazuje sličan učinak (3). Moguće objašnjenje leži u tome da se „ETA selektivni antagonisti mogu vezati na oba receptora u visokim količinama, dok dvojni antagonisti pokazuju viši afinitet za ETA receptor“ (108).

Lijekovi ove skupine su teratogeni i ne smiju se koristiti u trudnoći (3). Trenutno su glavni predstavnici za liječenje PAH-a ambrisentan, bosentan i macitentan (8).

### **Ambrisentan**

Ambrisentan je oralni ERA lijek koji pokazuje selektivnost za ETA receptore. Poboljšava funkcionalni kapacitet i hemodinamske parametre te smanjuje količinu simptoma i sprječava/odgađa kliničko pogoršanje. Povezan je s povećanom incidencijom perifernih edema (3).

### **Bosentan**

Bosentan je bio prvi oralno dostupan lijek za liječenje PAH-a (109). On je dvojni antagonist ET receptora A i B, popravljajući funkcionalni kapacitet, WHO-FC status, hemodinamske parametre i usporava kliničko pogoršanje (8). Neželjeni učinci su teratogenost i hepatotoksičnost koja zahtijeva preglede jetrene funkcije na mjesečnoj bazi (3,8). Ulazi u interakciju s varfarinom, sildenafilom i tadalafilom (3). Poremećena jetrena funkcija bosentanom je u potpunosti reverzibilna nakon prestanka primjene lijeka (27).

### **Macitentan**

Macitentan je noviji oralni ERA lijek koji je antagonist ETA i ETB receptora. Povećava funkcionalni kapacitet, smanjuje smrtnost i sprječava/odgađa kliničko pogoršanje PAH bolesnika (110).

## 6.2.3 Analози prostaciklina

Analози prostaciklina djeluju na metabolizam signalnog puta prostaciklina koji je poremećen u PAH bolesnika. Oni potiču vazodilataciju, suzbijaju pretjeranu proliferaciju glatkog mišićja i

inhibiraju agregaciju trombocita (3,8). Najčešće nuspojave uključuju glavobolje, crvenilo lica, bol u čeljusti i proljev (3).

### **Epoprostenol**

Epoprostenol ima dugotrajan pozitivan učinak u IPAH bolesnika - poboljšava funkcionalni kapacitet i hemodinamiku te smanjuje simptome i smrtnost. No, najveća mana mu je potreba kontinuirane primjene intravenskom pumpom preko trajnog katetera, zbog izrazito kratkog poluvijeka u plazmi (2 – 3 minute) (3,27). Nuspojave su uglavnom vezane uz trajni kateter i pumpu: infekcija, opstrukcija katetera i sepsa (3). Epoprostenol je također jedan od rijetkih lijekova koji je povezan s boljim preživljenjem IPAH bolesnika (35,50).

### **Iloprost**

Iloprost se primjenjuje inhalacijom, povećava funkcionalni kapacitet, smanjuje težinu simptoma i vrijednosti PVR-a (3).

### **Treprostinil**

Treprostinil je lijek dostupan za supkutanu, intravensku, oralnu i inhalacijsku primjenu. Inhalacijski i oralni oblici nisu odobreni u Europi (3). Poboljšava funkcionalni kapacitet, hemodinamiku i smanjuje težinu simptoma. Nuspojave su povezane uz intravensku i supkutanu primjenu (3).

### **Seleksipag**

Seleksipag je oralni lijek farmakološki drugačiji od ostalih lijekova unutar grupe. Visoko je selektivan za prostaciklinski IP receptor (27). Ima aktivan metabolit, potiče vazodilataciju, smanjuje proliferaciju glatkog mišićja i inhibira agregaciju trombocita. Najčešće nuspojave su glavobolja, proljev, mučnina i bol čeljusti (3).

## **6.2.4 Inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5i) i stimulatori gvanilat ciklaze**

NO postiže svoj efekt vazodilatacije povećanjem koncentracije cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) stimulacijom topljive gvanilat ciklaze u glatkom mišićju (3,8). Inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 su skupina lijekova koji djeluju na istoimeni enzim (PDE5) koji sudjeluje u metabolizmu cGMP-a. S obzirom da plućna vaskulatura sadrži puno PDE5, primjena inihibitora PDE5 se povezuje s poboljšanjem simptoma i poboljšanom hemodinamikom (8). Također, lijekovi koji stimuliraju gvanilat ciklazu pokazuju slične učinke. PDE5 inhibitori i stimulatori gvanilat ciklaze se ne smiju kombinirati zajedno kao niti s nitratima, zbog opasnosti

od sistemske hipotenzije (3). Obje skupine lijekova imaju dokazani klinički učinak i često se rabe kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima (35).

### **Sildenafil, Tadalafil**

Sildenafil i tadalafil su oralni inhibitori PDE5. Oba lijeka pokazuju napretke u funkcionalnim kapacitetima, simptomima i hemodinamici bolesnika nakon primjene. Sildenafil ima kratak poluvijek u plazmi i zahtijeva doziranje tri puta dnevno (27). Tadalafil ima dulji poluvijek eliminacije i uzima se jednom dnevno (3). Njihove nuspojave su povezane uz pretjeranu vazodilataciju: glavobolje, crvenilo lica i epistakse (3,8).

### **Riociguat**

Riociguat je lijek iz skupine stimulatora gvanilat ciklaze. On stimulira gvanilat ciklazu i u odsutnosti endogenog NO (111). Učinak i nuspojave lijeka su slične onima inhibitora PDE5 (3). Pokazuje značajna klinička poboljšanja nakon primjene u IPAH bolesnika (35).

## **6.3 Transplantacija pluća**

Transplantacija pluća je rezervirana za bolesnike s teškim IPAH-om koji nemaju dobar odgovor na maksimalne doze terapije lijekovima. Kada su sve opcije iscrpljene, uključujući razne kombinacije lijekova iz različitih skupina, transplantacija pluća može biti zadnja metoda u liječenju bolesti (21). Bilateralna transplantacija ima bolji medijan preživljenja u odnosu na unilateralnu transplantaciju, dok unilateralna nosi manji rizik operacije, bolje iskorištavanje donora i manje vrijeme bolesnika na kardiopulmonalnoj prenosnici tijekom operacije (112). Danas se gotovo isključivo radi bilateralna transplantacija.

Izvantjelesna plućna potpora izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (ECMO, eng. extracorporeal membrane oxygenation) može poslužiti kao „most“ do transplantacije u PAH bolesnika refrakternih na terapiju (112).

## **6.4 Novosti:**

U uvodnim poglavljima i u poglavlju Dijagnostika, smo spomenuli revidirane hemodinamske definicije PAH-a. Ponovimo, nove granične vrijednosti su  $mPAP > 20$  mmHg i  $PVR > 2$  WU. Taj podatak nije bitan samo za šire razumijevanje PAH-a, već i za liječenje. Naime, s obzirom da je ovo nova promjena, trenutno nema dostupnih podataka za učinkovitost lijekova u

bolesnika s mPAP-om < 25 mmHg i PVR-om < 3 WU (3). Također, uvođenjem ponovno kategorije PH-a u naporu, isto se primjenjuje i na skupinu bolesnika koji zadovoljavaju te kriterije. Kako će reagirati bolesnici koji se nalaze između starih i novih kriterija zahtijeva daljnje istraživanje.

#### 6.4.1 Novosti u postupku

Prethodna preporuka uzimanja u obzir oralnih antikoagulansa u bolesnika s IPAH-om, HPAH-om i PAH-om povezanim s anoreksigenima je sad promijenjena. Više se ne preporučuje antikoagulantna terapija i njeno eventualno uključenje u terapiju ovisi o individualnoj procjeni liječnika (3).

Nove preporuke nalazimo i u sklopu odgovora na testiranje vazoreaktivnosti. I dalje se preporuča nastavak visokih doza BKK-a u IPAH, HPAH i DPAH bolesnika u WHO-FC I ili II sa značajnim hemodinamskim poboljšanjem (definirano kao „mPAP < 30 mmHg i PVR < 4 WU“) (3). Bolesnicima koji su prethodno pokazali neadekvatan odgovor na dugotrajnu terapiju BKK-om, a trebaju dodatnu PAH terapiju, preporuča se opcija nastavljanja BKK-a visokih doza (3).

Velik naglasak se nastavlja stavljati na inicijalne kombinacijske terapije u „terapijsko naivnih bolesnika“ (113) što možemo vidjeti u najnovijem algoritmu ESC/ERS smjernica (3). Prethodno se značaj kombinacijskih terapija pripisivao rezultatima studija baziranih na „add-on“ sekvencijskoj terapiji (114), dok je analiza AMBITION studije (eng. The Ambrisentan and Tadalafil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension) pokazala efikasnost početne kombinacijske terapije i postavila novu paradigmu liječenja PAH bolesnika (114).

Nove inicijalne terapije za IPAH su kombinacije ambrisentana i tadalafila te macitentana i tadalafila. U obzir dolazi zamjena tih lijekova s drugima iz grupe, dok se inicijalna kombinacija macitentana, tadalafila i seleksipaga za sada ne preporučuje (3). Analiza AMBITION studije je pokazala da inicijalna terapija kombinacijom ambrisentana i tadalafila smanjuje rizik PAH povezane hospitalizacije za 63 % u odnosu na monoterapije tim lijekovima (115).

Dodavanje lijekova inicijalnoj terapiji bi trebalo biti učinjeno prema procjeni rizika smrti i generalnom algoritmu liječenja. Najčešće se dodaju macitentan i riociguat postojećoj terapiji, a dodavanje bosentana sildenafilu se više ne preporučuje (3).

Nonresponderi bez kardiopulmonalnih komorbiditeta, koji imaju značajan rizik smrti, mogu biti početno liječeni kombinacijom PDE5 inhibitora, ERA i analoga prostaciklina (3). U bolesnika manjeg stupnja rizika, koji primaju terapiju ERA/PDE5 inhibitori, treba uzeti u obzir dodavanje seleksipaga. U bolesnika niskog srednjeg rizika na ERA/PDE5 terapiji, zamjena PDE5i za riociguat je moguća, a u bolesnika visoko srednjeg i visokog rizika smrti dodatak analoga prostaciklina na ERA/PDE5i terapiju se uzima u obzir, uz procjenu moguće transplantacije pluća (3).

Nonresponderima s kardiopulmonalnim komorbiditetima se preporuča monoterapija s PDE5i ili ERA lijekovima uz mogućnost dodavanja lijekova s povećanjem rizika smrtnosti bolesnika (3).

#### 6.4.2 Lijekovi

Dosad navedeni lijekovi su učinkoviti u poboljšanju klinički relevantnih ishoda, smanjenju kliničkog pogoršanja i smrtnosti, 6MWT-a i srčane funkcije (103). U nedavnom sustavnom pregledu literature i metaanalizi (103), utvrđeno je da terapije kombinacije ERA i PDE5i, kao i monoterapija s riociguatom, PDE5i ili ERA lijekovima, smanjuju rizik kliničkog pogoršanja bolesnika, dok je kombinacija ERA i PDE5i učinkovitija u tome od monoterapije. Samo je riociguat smanjio broj hospitalizacija u PAH bolesnika (103). Preživljenje je naraslo s monoterapijom PDE5i, riociguatom i analogima prostanoida (iv ili sc) (103).

Trojna oralna kombinacijska terapija macitentanom, riociguatom i seleksipagom se pokazala potencijalnom terapijom za bolesnike niskog i srednjeg rizika, poboljšavajući hemodinamiku, funkciju desne klijetke i kliničke parametre (116).

Takrolimus, inhibitor kalcineurina, je povezan s aktivacijom BMPR2 signalnih puteva. Iako su dokazi vezani uz njegovu ulogu u liječenju PAH-a nekonkluzivni, trenutno ulazi u 2. fazu kliničkih istraživanja (117).

Lijekovi u 3. fazi kliničkih istraživanja su oralni agonist receptora prostaciklina ralinepag i sotatercept (3). Sotatercept je fuzijski protein koji djeluje na ravnotežu signalnih puteva promocije i inhibicije rasta povezanih uz TGF- $\beta$  superobitelj (3). Kada su BMPR2 geni suprimirani, dolazi do prekomjerne aktivacije TGF- $\beta$  signalnih puteva, vaskularne remodelacije i proliferacije kakve vidimo u PAH-u (118). Liječenje i sotaterceptom i ralinepagom je rezultiralo padom PVR-a u bolesnika na prethodnoj terapiji za PAH, dok je sotatercept doveo i

do povećanja 6MWT-a i korekcije razina NT-proBNP-a (3,117,119). Sotatercept ima dosada najviše dokaza o korisnosti u liječenju i trenutno predstavlja realnu vjerojatnost konstituiranja četvrte linije liječenja, uz PDE5 inhibitore, ERA i analoge prostanoida (120).

Seralutinib je novi potentni lijek. On je antagonist receptora faktora rasta trombocita i receptora faktora stimulacije kolonija 1R te inhibitor c-KIT tirozin kinaze, koji se primjenjuje inhalacijom suhog praha. Zasad pokazuje obećavajuće rezultate na animalnim modelima i ulazi u 2. fazu kliničkih istraživanja (4,117). Imatinib je također antagonist istih receptora kao seralutinib, koji je poznat od prije te nije odobren zbog teških nuspojava nakon oralne primjene (118). Trenutno se istražuju alternativni načini primjene imatiniba u obliku inhaliranog praha, u nadi izbjegavanja neželjenih sistemskih učinaka (118,120).

Ralinepag je neprostanoidni agonist prostaciklinskih receptora koji djeluje slično kao seleksipag, ali s duljim poluvijekom u plazmi (118). Trenutna istraživanja su obećavajuća (118).

Udenafil je dugodjelujući PDE5 inhibitor koji snižava mPAP i PVR u bolesnika te poboljšava 6MWT i također pokazuje zadovoljavajuću razinu sigurnosti za bolesnike (118).

Bardoksolon metil, aktivator Nrf2 puta i inhibitor NF- $\kappa$ B transkripcijske aktivnosti, je pokazao obećavajuće rezultate u početnim istraživanjima, ali trenutno nemamo konkretnih podataka jer su obustavljena istraživanja bardoksolona u PAH bolesnika zbog interferencije pandemije SARS-CoV 2 virusa (120).

Fasudil, inhibitor Rho kinaze, dokazano kratkotrajno poboljšava akutnu hemodinamiku u PH bolesnika (121,122).

Trenutno raste broj dokaza o potencijalnim kardiopulmonalnim protektivnim svojstvima silibinina, ali dodatna istraživanja su potrebna (8,123).

Istražuju se lijekovi vezani uz signalne puteve serotonina, optimalna doza macitentana, mogućnost kombinacijske terapije u jednoj tableti i mogućnost primjene metformina (118,122). Unatoč dokazanoj povezanosti patofiziologije PAH-a s upalom i autoimunim obrascima, trenutno ne postoje dokazi o terapijskoj koristi lijekova koji mijenjaju imunološku regulaciju (120).

### 6.4.3 Nove pojave

S analizom fenotipa IPAH-a saznajemo da različite grupe bolesnika imaju drugačije odgovore na lijekove. Studija iz 2016. je pronašla skupinu „atipičnih“ IPAH bolesnika, karakteriziranih starijom prosječnom dobi, manjim kliničkim poboljšanjem na terapiju lijekovima specifičnim za PAH, s učestalim nuspojavama i češćim prekidom liječenja zbog nuspojava (46,124). Prethodno spomenute mutacije gena PTGIS, EIF2AK4 i BMPR2 značajno mijenjaju pogled na liječenje bolesnika. Mutacije PTGIS gena ukazuju na bolje liječenje analogima prostaciklina (94). BMPR2 povezani signalni putevi se još uvijek istražuju i određeni lijekovi poput sotatercepta se pokazuju obećavajućim. Bolesnike s identificiranim bialelnim EIF2AK4 mutacijama treba na vrijeme početi uvoditi u mogućnost transplantacije pluća (96).

#### 6.4.4 Intervencijske terapije

„Pacing“ desnog atrija ima potencijal poboljšavanja srčane funkcije smanjenjem tlaka desne klijetke na kraju dijasole i povećanjem SMV-a (125).

Denervacija plućne arterije je poznata od prije i ustanovljeno je da poboljšava hemodinamske parametre (126). Unatoč tome, još nije poznat njen točan doprinos u odnosu na medikamentozno liječenje te se još uvijek smatra eksperimentalnom metodom u liječenju PAH-a (3).

Unatoč nedefiniranoj preciznoj ulozi u liječenju PAH bolesnika, septostomija atrija balonom (BAS, balloon atrial septostomy) se pokazuje relativno sigurnim postupkom povezanim s povoljnim hemodinamskim ishodom bolesnika, koja može poslužiti kao terapija premošćivanja do transplantacije pluća i kao jedna od terapijskih opcija u bolesnika u naprednim stadijima PAH-a (127).



## 7. Zaključak

Plućna arterijska hipertenzija (PAH) je složena i progresivna bolest koja je karakterizirana povišenim tlakom u plućnoj cirkulaciji, prije svega u prekapilarnim krvnim žilama. Idiopatska plućna arterijska hipertenzija (IPAH), najčešći oblik PAH-a, i dalje predstavlja neizlječivu bolest s visokom stopom smrtnosti. Iako točan uzrok IPAH-a još uvijek nije poznat, postignuti su značajni napreci u razumijevanju njegove patofiziologije, genetike, dijagnoze i mogućnosti liječenja.

Uspostavljanje rane sumnje i točna dijagnoza imaju ključnu ulogu u učinkovitom upravljanju IPAH-om. Trenutno, kateterizacija desnog srca ostaje zlatni standard za potvrdu dijagnoze, iako se mogu koristiti i druge korisne dijagnostičke metode. Važno je promptno započeti liječenje, a procjena rizika pomaže u određivanju najprikladnijeg terapijskog pristupa.

Terapijske mogućnosti za IPAH uglavnom uključuju ciljanje specifičnih signalnih puteva, koristeći monoterapije i kombinacije inhibitora fosfodiesteraze tipa 5, antagonista endotelinskih receptora i analoga prostaciklina.

Novija istraživanja IPAH-a usmjerena su na identifikaciju novih biomarkera, analizu genetskih čimbenika, istraživanje različitih fenotipova pacijenata i razvoj naprednih slikovnih tehnika. Ti naponi imaju za cilj poboljšanje rane dijagnostike, unaprjeđenje procjene rizika i konačno poboljšanje ishoda liječenja. Također istraživanjem novih načina liječenja su postignuta značajna poboljšanja u kvaliteti života bolesnika primjenom kombinacijskih terapija i istraživanjem novih lijekova. Nove terapijske mogućnosti, poput Sotatercepta, pružaju nadu u liječenju IPAH-a, s potencijalom da ciljaju disfunkcionalni signalni put BMPR2 i ublaže vaskularnu remodelaciju.

Mnogi lijekovi su i dalje u različitim fazama kliničkih istraživanja te sveukupno znanje o najprikladnijim dijagnostičkim metodama raste iz dana u dan. Za daljnje razumijevanje IPAH-a i odgovore na još uvijek otvorena bitna pitanja, nužna su daljnja istraživanja.

## **8. Zahvale**

Hvala mentorici doc. dr. sc. Mateji Janković Makek na strpljenju, stručnoj pomoći i savjetima u pisanju ovog diplomskog rada.

Hvala majci Đurđici, ocu Inoslavu, sestrama Kristini i Petri, šogoru Ivanu i nećaku Sebastianu na podršci i pokazanoj ljubavi tijekom ovih godina studiranja. Hvala i prijatelju Jošku Bilandžiću, dr. med. na poticaju i nepresušnim savjetima.

Hvala prijateljima i kolegama na predivnim i nezaboravnim studentskim danima.

*Confitebor tibi Domine in toto corde meo*

## 9. Popis literature

1. Newman JH. Pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Nov 1;172(9):1072–7.
2. Anderson RJ, Malhotra A, Kim NH. Pulmonary hypertension: evolution of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Dis.* 2016 Jul;8(S7):S562–5.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023 Jan;61(1):2200879.
4. Maron BA, Abman SH, Elliott CG, Frantz RP, Hopper RK, Horn EM, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis, Treatment, and Novel Advances. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Jun 15;203(12):1472–87.
5. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016 Apr;4(4):306–22.
6. Dodson MW, Brown LM, Elliott CG. Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart Fail Clin.* 2018 Jul;14(3):255–69.
7. Firth AL, Mandel J, Yuan JXJ. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Dis Model Mech.* 2010;3(5–6):268–73.
8. Zhang Z qiang, Zhu S kui, Wang M, Wang X an, Tong X hong, Wan J qiao, et al. New progress in diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Cardiothorac Surg.* 2022 Aug 29;17(1):216.
9. Prins KW, Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin.* 2016 Aug;34(3):363–74.
10. Maron BA. Revised Definition of Pulmonary Hypertension and Approach to Management: A Clinical Primer. *J Am Heart Assoc.* 2023 Apr 18;12(8):e029024.

11. Kang M, Hart CM, Kempker JA, Veeraraghavan S, Trammell AW. Pulmonary hypertension mortality trends in United States 1999-2019. *Ann Epidemiol*. 2022 Nov;75:47–52.
12. Aluja Jaramillo F, Gutierrez FR, Díaz Telli FG, Yevenes Aravena S, Javidan-Nejad C, Bhalla S. Approach to Pulmonary Hypertension: From CT to Clinical Diagnosis. *RadioGraphics*. 2018 Mar;38(2):357–73.
13. D’Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, Kovacs G, Rosenkranz S, Naeije R. Right Heart Catheterization for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Controversies and Practical Issues. *Heart Fail Clin*. 2018 Jul;14(3):467–77.
14. Ryan JJ, Thenappan T, Luo N, Ha T, Patel AR, Rich S, et al. The WHO Classification of Pulmonary Hypertension: A Case-Based Imaging Compendium. *Pulm Circ*. 2012 Jan;2(1):107–21.
15. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
16. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2018 Mar 14;360:j5492.
17. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1):1801913.
18. Naeije R, Chin K. Differentiating Precapillary From Postcapillary Pulmonary Hypertension: Pulmonary Artery Wedge Pressure Versus Left Ventricular End-Diastolic Pressure. *Circulation*. 2019 Aug 27;140(9):712–4.
19. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JSR, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul;68(4):368–78.

20. Sahay S. Evaluation and classification of pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Dis.* 2019 Sep;11(Suppl 14):S1789–99.
21. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2020 Sep;95(9):1978–88.
22. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis.* 2020 Mar;79(3):370–8.
23. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Müller KM, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol.* 2007 Jun;38(6):893–902.
24. Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Alex G, Maron BA, Humbert M, Lewis GD, et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review. *Eur Respir J.* 2022 Oct;60(4):2103181.
25. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* 2019 Jan;53(1):1801897.
26. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan;53(1):1801915.
27. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Oct;14(10):603–14.
28. Nauser TD, Stites SW. Pulmonary hypertension: new perspectives. *Congest Heart Fail Greenwich Conn.* 2003;9(3):155–62.
29. Radchenko GD, Zhyvylo IO, Titov EY, Sirenko YM. Systemic Arterial Stiffness in New Diagnosed Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:29–39.
30. Fagnan DE, Gromatzky AA, Stein RM, Fernandez JM, Lo AW. Financing drug discovery for orphan diseases. *Drug Discov Today.* 2014 May;19(5):533–8.

31. Aymé S, Schmidtke J. Networking for rare diseases: a necessity for Europe. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007 Dec;50(12):1477–83.
32. The Lancet Respiratory Medicine. Pulmonary hypertension: still a rare disease? *Lancet Respir Med*. 2016 Apr;4(4):241.
33. Butrous G. Pulmonary hypertension: From an orphan disease to a global epidemic. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020 Apr 30;2020(1):e202005.
34. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RP, Goldsmith RL, Widlitz AC, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2005 Jan;95(2):199–203.
35. Kanwar M, Raina A, Passineau M, Benza R. Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Evolving Therapeutic Strategies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Oct;38(5):606–18.
36. Montani D, Girerd B, Jaïs X, Laveneziana P, Lau EMT, Bouchachi A, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a *BMPR2* mutation. *Eur Respir J*. 2021 Jul;58(1):2004229.
37. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2010 Feb;137(2):376–87.
38. Wijeratne DT, Lajkosz K, Brogly SB, Loughheed MD, Jiang L, Housin A, et al. Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Feb;11(2):e003973.
39. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*. 2021;11(1):2045894020977300.
40. Batton KA, Austin CO, Bruno KA, Burger CD, Shapiro BP, Fairweather D. Sex differences in pulmonary arterial hypertension: role of infection and autoimmunity in the pathogenesis of disease. *Biol Sex Differ*. 2018 Apr 18;9(1):15.

41. Jacobs W, van de Veerdonk MC, Trip P, de Man F, Heymans MW, Marcus JT, et al. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2014 Jun;145(6):1230–6.
42. Anand V, Roy SS, Archer SL, Weir EK, Garg SK, Duval S, et al. Trends and Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension-Related Hospitalizations in the United States: Analysis of the Nationwide Inpatient Sample Database From 2001 Through 2012. *JAMA Cardiol*. 2016 Dec 1;1(9):1021–9.
43. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct 15;186(8):790–6.
44. Brown LM, Chen H, Halpern S, Taichman D, McGoan MD, Farber HW, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest*. 2011 Jul;140(1):19–26.
45. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):216–23.
46. Hoeper MM, Boucly A, Sitbon O. Age, risk and outcomes in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018 May;51(5):1800629.
47. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):871–80.
48. Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol*. 2016 Jan;203:612–3.
49. Rådegran G, Kjellström B, Ekmehag B, Larsen F, Rundqvist B, Blomquist SB, et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014. *Scand Cardiovasc J*. 2016 Jul 3;50(4):243–50.

50. Rich S, Pogoriler J, Husain AN, Toth PT, Gomberg-Maitland M, Archer SL. Long-term effects of epoprostenol on the pulmonary vasculature in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1234–9.
51. 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.
52. Jonigk D, Golpon H, Bockmeyer CL, Maegel L, Hoepfer MM, Gottlieb J, et al. Plexiform lesions in pulmonary arterial hypertension composition, architecture, and microenvironment. *Am J Pathol*. 2011 Jul;179(1):167–79.
53. Lee JY, Francis CM, Bauer NN, Gassman NR, Stevens T. A cancer amidst us: the plexiform lesion in pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Jun 1;318(6):L1142–4.
54. Ohta-Ogo K, Hao H, Ishibashi-Ueda H, Hirota S, Nakamura K, Ohe T, et al. CD44 expression in plexiform lesions of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pathol Int*. 2012 Apr;62(4):219–25.
55. Lan N, Massam B, Kulkarni S, Lang C. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Diseases*. 2018 May 16;6(2):38.
56. Evans CE, Cober ND, Dai Z, Stewart DJ, Zhao YY. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2021 Sep;58(3):2003957.
57. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D4-12.
58. Frid MG, Thurman JM, Hansen KC, Maron BA, Stenmark KR. Inflammation, immunity, and vascular remodeling in pulmonary hypertension; Evidence for complement involvement? *Glob Cardiol Sci Pract* [Internet]. 2020 Apr 5 [cited 2023 Jun 7];2020(1). Available from: <https://globalcardiologyscienceandpractice.com/index.php/gcsp/article/view/402>



59. Pullamsetti SS, Savai R, Janssen W, Dahal BK, Seeger W, Grimminger F, et al. Inflammation, immunological reaction and role of infection in pulmonary hypertension. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Jan;17(1):7–14.
60. Cracowski JL, Chabot F, Labarere J, Faure P, Degano B, Schwebel C, et al. Proinflammatory cytokine levels are linked to death in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2014 Mar 1;43(3):915–7.
61. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, Doughty NJ, Southgate L, Machado RD, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010 Aug 31;122(9):920–7.
62. Shu T, Xing Y, Wang J. Autoimmunity in Pulmonary Arterial Hypertension: Evidence for Local Immunoglobulin Production. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:680109.
63. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, et al. Mutations of the TGF- $\beta$  type II receptorBMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat*. 2006 Feb;27(2):121–32.
64. Tatius B, Wasityastuti W, Astarini FD, Nugrahaningsih DAA. Significance of BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension. *Respir Investig*. 2021 Jul;59(4):397–407.
65. Evans JDW, Girerd B, Montani D, Wang XJ, Galiè N, Austin ED, et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016 Feb;4(2):129–37.
66. Zou HX, Qiu BQ, Lai SQ, Zhou XL, Gong CW, Wang LJ, et al. Iron Metabolism and Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: New Insights from Bioinformatic Analysis. Yang K, editor. *BioMed Res Int*. 2021 Oct 22;2021:1–27.
67. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011 Jun;37(6):1386–91.
68. Westerhof BE, Saouti N, van der Laarse WJ, Westerhof N, Vonk Noordegraaf A. Treatment strategies for the right heart in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res*. 2017 Oct 1;113(12):1465–73.

69. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2014 Dec;23(134):476–87.
70. Swinnen K, Quarck R, Godinas L, Belge C, Delcroix M. Learning from registries in pulmonary arterial hypertension: pitfalls and recommendations. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2019 Dec 31;28(154):190050.
71. Pulmonary hypertension (PHT). U: Chapman SJ, Robinson G, Shrimanker R, Turnbull CD, Wrightson JM, editors. *Oxford handbook of respiratory medicine*. Fourth edition. New York, NY: Oxford University Press; 2021. (Oxford medical publications); str. 450-465
72. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1):1801904.
73. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, Ewert R, Lange TJ, Klose H, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2018 Jun;107(6):460–70.
74. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, et al. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2021 Jan;159(1):337–46.
75. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoeper MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J*. 2021 Jan;57(1):2004455.
76. Topyła-Putowska W, Tomaszewski M, Wysokiński A, Tomaszewski A. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: Comprehensive Evaluation and Technical Considerations. *J Clin Med*. 2021 Jul 22;10(15):3229.
77. François CJ, Schiebler ML. Imaging of Pulmonary Hypertension. *Radiol Clin North Am*. 2016 Nov;54(6):1133–49.
78. Peña E, Dennie C, Veinot J, Muñiz SH. Pulmonary hypertension: how the radiologist can help. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2012;32(1):9–32.

79. Sumimoto K, Tanaka H, Mukai J, Yamashita K, Tanaka Y, Shono A, et al. Optimal Cut-Off of Tricuspid Regurgitation Velocity According to the New Definition of Pulmonary Hypertension - Its Use in Predicting Pulmonary Hypertension. *Circ Rep*. 2020 Sep 24;2(10):625–9.
80. Nolan RL, McAdams HP, Sporn TA, Roggli VL, Tapson VF, Goodman PC. Pulmonary cholesterol granulomas in patients with pulmonary artery hypertension: chest radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 May;172(5):1317–9.
81. Altschul E, Remy-Jardin M, Machnicki S, Sulica R, Moore JA, Singh A, et al. Imaging of Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2019 Aug;156(2):211–27.
82. Ryan JJ, Gomberg-Maitland M. Right Heart Catheterization-To Do or Not To Do? Introducing a New Diagnostic Algorithm for Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2022 Sep 6;11(17):e026589.
83. Smits AJ, Botros L, Mol MAE, Ziesemer KA, Wilkins MR, Vonk Noordegraaf A, et al. A systematic review with meta-analysis of biomarkers for detection of pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res*. 2022 Apr;8(2):00009–2022.
84. Santos-Gomes J, Gandra I, Adão R, Perros F, Brás-Silva C. An Overview of Circulating Pulmonary Arterial Hypertension Biomarkers. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jul 14;9:924873.
85. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2006 Aug 15;98(4):525–9.
86. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006 May;129(5):1313–21.
87. Nickel NP, Lichtinghagen R, Golpon H, Olsson KM, Brand K, Welte T, et al. Circulating levels of copeptin predict outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2013 Nov 19;14(1):130.

88. Cerik IB, Dindas F, Koyun E, Dereli S, Sahin A, Turgut OO, et al. New prognostic markers in pulmonary arterial hypertension: CRP to albumin ratio and uric acid. *Clin Biochem*. 2022 Feb;100:22–8.
89. He W, Su X, Chen L, Liu C, Lu W, Wang T, et al. Potential biomarkers and therapeutic targets of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Physiol Rep* [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 Jun 13];10(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.15101>
90. Ferrer E, Dunmore BJ, Hassan D, Ormiston ML, Moore S, Deighton J, et al. A Potential Role for Exosomal Translationally Controlled Tumor Protein Export in Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018 Oct;59(4):467–78.
91. Heresi GA, Tang WHW, AYTEKIN M, Hammel J, Hazen SL, Dweik RA. Sensitive cardiac troponin I predicts poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):939–44.
92. Gräf S, Haimel M, Bleda M, Hadinnapola C, Southgate L, Li W, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun*. 2018 Apr 12;9(1):1416.
93. Mathew R. Critical Role of Caveolin-1 Loss/Dysfunction in Pulmonary Hypertension. *Med Sci Basel Switz*. 2021 Sep 22;9(4):58.
94. Wang XJ, Xu XQ, Sun K, Liu KQ, Li SQ, Jiang X, et al. Association of Rare PTGIS Variants With Susceptibility and Pulmonary Vascular Response in Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *JAMA Cardiol*. 2020 Jun 1;5(6):677–84.
95. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1):1801899.
96. Montani D, Dorfmueller P, Girerd B, Le Pavec J, Fadel E, Simonneau G, et al. Natural History over 8 Years of Pulmonary Vascular Disease in a Patient Carrying Biallelic EIF2AK4 Mutations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Aug 15;198(4):537–41.

97. Chang KY, Duval S, Badesch DB, Bull TM, Chakinala MM, De Marco T, et al. Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Era: Early Insights From the Pulmonary Hypertension Association Registry. *J Am Heart Assoc.* 2022 May 3;11(9):e024969.
98. Badagliacca R, Rischard F, Papa S, Kubba S, Vanderpool R, Yuan JXJ, et al. Clinical implications of idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes defined by cluster analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2020 Apr;39(4):310–20.
99. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2020 Dec;39(12):1435–44.
100. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, Lewis RA, Olsson KM, Huscher D, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med.* 2022 Oct;10(10):937–48.
101. Wang Z, Bier EA, Swaminathan A, Parikh K, Nouis J, He M, et al. Diverse cardiopulmonary diseases are associated with distinct xenon magnetic resonance imaging signatures. *Eur Respir J.* 2019 Dec;54(6):1900831.
102. Farrell C, Balasubramanian A, Hays AG, Hsu S, Rowe S, Zimmerman SL, et al. A Clinical Approach to Multimodality Imaging in Pulmonary Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jan 18;8:794706.
103. Pitre T, Su J, Cui S, Scanlan R, Chiang C, Husnudinov R, et al. Medications for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2022 Sep 30;31(165):220036.
104. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, Eichstaedt CA, Benjamin N, Nechwatal R, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2021 Jun 14;42(23):2284–95.
105. Wang P, Hu L, Yin Y, Yan D, Zheng H, Zhang J, et al. Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:251–6.

106. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2005 Jun 14;111(23):3105–11.
107. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:199–227.
108. Goddard J, Webb DJ. Endothelin antagonists and hypertension: a question of dose? *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2002 Sep;40(3):e1-2; author reply e1-2.
109. Cohen H, Chahine C, Hui A, Mukherji R. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Health Syst Pharm*. 2004 Jun 1;61(11):1107–19.
110. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):809–18.
111. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011 Apr;20(4):567–76.
112. Sultan S, Tseng S, Stanziola AA, Hodges T, Saggarr R, Saggarr R. Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin*. 2018 Jul;14(3):327–31.
113. Maron BA. Pulmonary arterial hypertension: Rationale for using multiple vs. single drug therapy. *Glob Cardiol Sci Pract [Internet]*. 2020 Sep 25 [cited 2023 Jun 24];2020(1). Available from: <https://globalcardiologyscienceandpractice.com/index.php/gcsp/article/view/418>
114. Escribano Subías P, Aurtenetxe Pérez A, Pérez Olivares C, Gómez Climent L, Diago Cabezudo JI, Perelló MF. Recent advances in the management of pulmonary arterial hypertension: lessons from the upfront combination of ambrisentan and tadalafil. *Expert Rev Respir Med*. 2021 Apr 3;15(4):493–504.
115. Vachiéry JL, Galiè N, Barberá JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, et al. Initial combination therapy with ambrisentan+ tadalafil on pulmonary arterial hypertension–

- related hospitalization in the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2019 Feb;38(2):194–202.
116. Momoi M, Hiraide T, Shinya Y, Momota H, Fukui S, Kawakami M, et al. Triple oral combination therapy with macitentan, riociguat, and selexipag for pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis*. 2021 Jan;15:175346662199504.
117. Condon DF, Agarwal S, Chakraborty A, Auer N, Vazquez R, Patel H, et al. Novel Mechanisms Targeted by Drug Trials in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2022 Apr;161(4):1060–72.
118. Alamri AK, Ma CL, Ryan JJ. Novel Drugs for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Where Are We Going? *Drugs*. 2023 May;83(7):577–85.
119. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1204–15.
120. Martin De Miguel I, Cruz-Utrilla A, Oliver E, Escribano-Subias P. Novel Molecular Mechanisms Involved in the Medical Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 19;24(4):4147.
121. Ruan H, Zhang Y, Liu R, Yang X. The acute effects of 30 mg vs 60 mg of intravenous Fasudil on patients with congenital heart defects and severe pulmonary arterial hypertension. *Congenit Heart Dis*. 2019 Jul;14(4):645–50.
122. Shah AJ, Beckmann T, Vorla M, Kalra DK. New Drugs and Therapies in Pulmonary Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 19;24(6):5850.
123. Kadoglou NPE, Panayiotou C, Vardas M, Balaskas N, Kostomitsopoulos NG, Tsaroucha AK, et al. A Comprehensive Review of the Cardiovascular Protective Properties of Silibinin/Silymarin: A New Kid on the Block. *Pharm Basel Switz*. 2022 Apr 27;15(5):538.
124. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JSR, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul 26;68(4):368–78.

125. Khural JS, Houston BA, Leary PJ, Mathai SC, Kolb TM, Damico R, et al. Right Atrial Pacing to Improve Acute Hemodynamics in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Feb 15;203(4):508–11.
126. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Sep 17;62(12):1092–100.
127. Khan MS, Memon MM, Amin E, Yamani N, Khan SU, Figueredo VM, et al. Use of Balloon Atrial Septostomy in Patients With Advanced Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2019 Jul;156(1):53–63.



## **10. Životopis**

### **OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Kristijan Brkić

Datum rođenja: 11. 1. 1997.

Adresa: Ulica Ivana Filipovića 4/1, Petrinja

E-mail: kristijan.brkic11@gmail.com

### **OBRAZOVANJE**

2003. - 2011. Prva osnovna škola Petrinja

2011. - 2015. Srednja škola Petrinja, opća gimnazija

2016. - 2023. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### **AKTIVNOSTI TIJEKOM STUDIJA**

Voditelj sekcije samoobrane u sklopu nastave Tjelesne i zdravstvene kulture na Medicinskom fakultetu 2016. - 2018.

Demonstrator na katedri Kliničke propedeutike 2022. - 2023.

UniSport ZG bolničar na studentskim sportskim natjecanjima 2022. - 2023.

### **DODATNA ZNANJA I VJEŠTINE**

Nositelj sam majstorskog zvanja 1. dan u shotokan karateu.

Strani jezici: aktivno se služim engleskim jezikom i pasivno njemačkim jezikom.