

# Terapijske mogućnosti u liječenju plućne arterijske hipertenzije i uloga medicinske sestre u edukaciji i praćenju bolesnika

---

Umičević, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:428186>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Ana Mustač**

**Terapijske mogućnosti u liječenju plućne  
arterijske hipertenzije i uloga medicinske  
sestre u edukaciji i praćenju bolesnika**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Ana Mustač**

**Terapijske mogućnosti u liječenju plućne  
arterijske hipertenzije i uloga medicinske  
sestre u edukaciji i praćenju bolesnika**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Kliničkom bolničkom centru Zagreb - Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zavod za bolesti plućne cirkulacije, respiracijsku insuficijenciju i transplantaciju pluća pod mentorskim vodstvom doc.dr.sc. Mateje Janković Makek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

## SADRŽAJ

Popis kratica

Sažetak

Summary

1. Uvod .....	1
2. Definicija .....	2
2.1 Definicija plućne hipertenzije .....	2
2.2 Definicija plućne arterijske hipertenzije .....	2
3. Klinička klasifikacija plućne hipertenzije .....	3
4. Epidemiologija .....	6
4.1 Faktori rizika .....	7
5. Patogeneza .....	7
6. Dijagnostički postupci .....	7
6.1 Anamneza .....	7
6.2 Fizikalni pregled .....	8
6.3 Elektrokardiogram .....	9
6.4 Radiogram srca i pluća .....	9
6.5 Plućna angiografija .....	9
6.6 Ventilacijska/perfuzijska scintigrafija pluća .....	9
6.7 Kompjuterizirana tomografija .....	10
6.8 Magnetska rezonanca srca .....	10
6.9 Ultrazvuk srca .....	10
6.10 Ultrazvuk trbušnih organa .....	10
6.11 Krvni testovi i imunološka obrada.....	11
6.12 Testovi plućne funkcije i plinska analiza arterijske krvi .....	11
6.13 Šestominutni test hoda .....	12
6.14 Dijagnostički algoritam .....	13
6.15 Kateterizacija desnog srca sa testovima vazoreaktivnosti .....	14
7. Terapijske mogućnosti kroz povijest do danas .....	15
7.1 Pristupi liječenju plućne arterijske hipertenzije .....	15
7.2 Specifična terapija za plućnu arterijsku hipertenziju .....	17
7.3 Kombinirana terapija u liječenju plućne arterijske hipertenzije .....	19

7.4 Atrijska septosomija balonom .....	19
7.5 Transplantacija pluća .....	20
8. Plućna arterijska hipertenzija povezana sa kogenitalnim srčanim greškama s lijevo desnim shuntom .....	20
9. Plućna arterijska hipertenzija povezana s bolešću vezivnog tkiva .....	20
10. Plućna arterijska hipertenzija povezana s portalnom hipertenzijom .....	21
11. Plućna arterijska hipertenzija povezana s infekcijom HIV-a .....	21
12. Plućno veno-okluzivna bolest .....	21
13. Uloga medicinske sestre /tehničara u edukaciji i praćenju bolesnika sa plućnom arterijskom hipertenzijom .....	22
14. Edukacija bolesnika o primjeni specifične terapije za plućnu arterijsku hipertenziju .....	28
15. Praćenje bolesnika oboljelih od plućne arterijske hipertenzije .....	32
16. Zaključak .....	32
17. Literatura .....	33
18. Zahvala .....	37
19. Životopis .....	38

## **Popis kratica**

6MWT- Šestominutni test hoda

ANA- Antinuklearna antitijela

ANCA- Antineutrofilna citoplazmatska antitijela

anti-DNA- Antitijela na dvostruku uzvojnici DNA

BMPR2- Morfogenetski receptor za proteine kosti II

BNP- Moždani natriuretski peptid

CCB- Blokatori kalcijevih kanala

CO- Ugljični monoksid

CpcPH- Kombinirana pre i post-kapilarna PH

CTEPH- Plućna hipertenzija nastala zbog kronične tromboembolijske bolesti

DNK- Dezoksiribonukleinska kiselina

DPG- Dijastolni plućni gradijent

DTPA- Dietilenetriamin-pentaocena kiselina

DV- Desni ventrikul

ENA- Ekstraktibilni nuklearni antigen

ERA- Antagonisti receptora endotelina

ESC- European Society of Cardiology

ERS- European Respiratory Society

FC- Funkcionalna klasifikacija

HAART- Visokoaktivna antiretroviralna terapija

HIV- Virus humane imunodeficijencije

HPAH- Nasljedna plućna arterijska hipertenzija

IPAH- Idiopatska plućna arterijska hipertenzija

IpcPH- Izolirani postkapilarni PH

mPAP- Srednji plućni arterijski tlak

NT-proBNP- N-terminalni proBrain natriuremički peptid

NYHA- New York Heart Association

O<sub>2</sub>- Kisik

PAH- Plućna arterijska hipertenzija

PAWP- Tlak plućnog kapilarnog vrha  
PDE5- Inhibitor fosfodiesteraze tipa 5  
PH- Plućna hipertenzija  
PPH- Primarna plućna hipertenzija  
PVOD- Plućna veno-okluzivna bolest  
PVR- Plućni vaskularni otpor  
Qp:Qs- Omjer plućno-sistemske protoka  
QTc- Ispravljen interval QT  
RH- Republika Hrvatska  
SGC- Stimulatori gvanilatne ciklaze  
SVR- Sistemski vaskularni otpor  
Tc-99m MAA- Tc 99m Makroagregirani albumin  
UZV- Ultrazvuk  
WHO- Svjetska zdravstvena organizacija  
WU- Drvene jedinice



## Sažetak

Terapijske mogućnosti u liječenju plućne arterijske hipertenzije i uloga medicinske sestre u edukaciji i praćenju bolesnika

Ana Mustać

Plućna arterijska hipertenzija (PAH) je rijetka i progresivna bolest koju karakterizira porast tlaka u plućnoj arteriji. Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), PAH može biti idiopatska (IPAH), nasljedna, uzrokovana lijekovima i toksinima te udružena sa bolestima vezivnog tkiva, infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), portalnom hipertenzijom, prirođenim srčanim greškama i šistosomijazom. Simptomi PAH-a slični su simptomima astme ili srčanog popuštanja stoga je vrlo često pogrešno dijagnosticirana. S obzirom na nepovoljan prirodni tijek bolesti te različitosti pristupanja liječenju ovisno o uzroku PAH, važno je što prije isključiti druge etiologije i postaviti dijagnozu kako bi se što prije započelo liječenje. Liječenje PAH-a značajno se promijenilo u posljednjih petnaestak godina. U prošlosti je medijan preživljenja bolesnika oboljelih od IPAH-a iznosio tri do pet godina, no njihova se prognoza promijenila uslijed sve preciznijih dijagnostičkih tehnika, razvoja specijalizirane terapije i započinjanja liječenja u ranijoj fazi bolesti. Lijekovi se koriste u različitim kombinacijama, a pojavljuju se u obliku tableta, inhalacija, intravenskim te potkožnim oblicima. Iako su novi lijekovi zaslužni za poboljšanje kvalitete života kod bolesnika oboljelih od PAH-a, fokus je na unaprijeđenju zdravstvene skrbi u procesu liječenja. Medicinske sestre i tehničari kao članovi multidisciplinarnog tima imaju ključnu ulogu u liječenju bolesnika oboljelih od PAH-a. Podrška oboljelima kao i edukacija o primjeni lijekova jedna je od glavnih uloga medicinske sestre/tehničara.

Ključne riječi: plućna arterijska hipertenzija, unapređenje kvalitete skrbi, multidisciplinarni tim

## **Summary**

Therapeutic options in the treatment of pulmonary arterial hypertension and the role of the nurse in the education and monitoring of patients

Ana Mustač

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and progressive disease characterized by an increase in pulmonary artery pressure. According to the World Health Organization (WHO) classification, it can be idiopathic (IPAH), hereditary, caused by drugs and toxins and associated with connective tissue diseases, human immunodeficiency virus infection, portal hypertension, congenital heart defects and schistosomiasis. The symptoms of PAH are similar to those of asthma or the heart failure, so it is very often misdiagnosed. Given the poor prognosis of the disease and differences in the management according to different underlying causes, it is important to rule out/confirm other etiologies as soon as possible and start the treatment as soon as possible. PAH treatment has changed dramatically in the last fifteen years. In the past, the median survival of the patient with IPAH was three to five years from the time of diagnosis. However, their prognosis improved with the improvement of diagnostic techniques, earlier initiation of the treatment and the development of specialized therapy. Drugs are used in various combinations, and they come in the form of tablets, inhalations, intravenous and subcutaneous forms. Although the new drugs are credited with improving the quality of life for patients with PAH, the focus has been on undisturbed health care in the treatment. Nurses and technicians, as members of a multidisciplinary team, have a key role in the treatment of patients with PAH. Patient support and medication education is one of the main roles of the nurse / technician

Keywords: pulmonary arterial hypertension, improvement of quality of care, multidisciplinary team

## 1. Uvod

Prvu definiciju plućne arterijske hipertenzije (PAH) dao je 1865. godine Julius Klob, patolog iz Austrije. On je bolest opisao kao "endarteriitis pulmonalis deformans", karakteriziranu „porastom mase kože unutarnjih žila koja izrasta u pseudomembrano vezivno tkivo”.<sup>1</sup> Klob je objavio nalaz obdukcije 59-godišnjeg bolesnika koji je prije smrti razvio znakove perifernih edema, zaduhe i cijanoze. Na njegovo izvješće nadovezao se njemački liječnik Ernst von Romberg koji je 1891. opisao plućnu hipertenziju kao "plućnu vaskularnu sklerozu", dok je Abel Ayerza 1901. predavao o sindromu „kronične cijanoze, zaduhe i policitemije koji je bio povezan sa sklerozom plućnih arterija“. Njegov učenik, F.C. Arrillaga taj je sindrom nazvao Ayerzinom bolesti i krivo ju pripisao sifilitičnom plućnom endarteritisu 1913. Britanski liječnik Oscar Brenner je kasnije zaključio da su kliničke manifestacije takozvane Ayerzine bolesti, one srčane insuficijencije sekundarne od plućne bolesti, a patološke nalaze protumačio je morfološkim dokazima kronične plućne bolesti, umjerenom plućnom aterosklerozom i hipertrofijom desne klijetke.<sup>2</sup>

Nakon epidemije PAH uzrokovane Aminorexom, sredstvom za suzbijanje apetita, krajem 1960-tih godina prošlog stoljeća, Svjetska zdravstvena organizacija je 1973. sazvala skupinu stručnjaka radi procjene znanja o primarnoj plućnoj hipertenziji i radi standardizacije kliničke i patološke nomenklature.<sup>3</sup> U to je vrijeme, zbog nedostatka učinkovite medicinske terapije i izrazito malignog prirodnog tijeka bolesti, ova dijagnoza predstavljala smrtnu presudu za većinu pacijenata. Posljednjih desetljeća uloženi su ogromni naponi kako bi se razumijela patofiziologija PAH-a. Od Klobove izjave da "ovaj entitet povremeno, ali ne i uvijek povezan je sa upalom" putevi endotelina, dušičnog oksida i prostaciklina, opisani su kao važan doprinos nastanku i napredovanju bolesti. Kao posljedica toga razvijene su ciljane terapije koje se primjenjuju kao monoterapija ili kombinirana terapija.<sup>4</sup> Od ključne je važnosti identificirati daljnje ciljeve za liječenje i razviti dodatne terapije koje mijenjaju bolest.

## **2. Definicija**

### **2.1 Definicija plućne hipertenzije**

Plućna hipertenzija je stanje kontinuirano povišenog krvnog tlaka u krvnim žilama plućnog krvotoka uključujući plućnu arteriju, plućne vene i plućne kapilare te dovodi do popuštanja desnog srca.<sup>4</sup> Plućna hipertenzija je definirana kao porast srednjeg plućnog arterijskog tlaka (mPAP eng. mean pulmonary artery pressure)  $\geq 25$  mmHg u mirovanju. Podatke dobivamo kateterizacijom desnog srca, invazivnom dijagnostičkom metodom koja daje potvrdu dijagnoze. Prema dostupnim podacima normalna mPAP u mirovanju je  $14 + 3$  mmHg s gornjom granicom normale od otprilike 20 mmHg. Granična vrijednost od 25 mm Hg za srednji tlak u plućnoj arteriji pomiče se na 30 mm Hg ako se mjeri vrijednost tlaka u naporu.<sup>3</sup> Vrijednosti koje su karakteristične za određenu kategoriju PH prikazane su po grupama u Tablici 1.

### **2.2 Definicija plućne arterijske hipertenzije**

Plućna arterijska hipertenzija (PAH) je stanje koje karakterizira prisustvo prekapilarnog PH i plućne vaskularne rezistencije  $> 3$  Woodove jedinice (WU, eng. Wood's unit) a, odsustvo drugih uzroka prekapilarnog PH kao što je PH zbog bolesti plućnog parenhima, kroničnog tromboembolizma ili drugih rijetkih bolesti.<sup>4</sup> Tlak u desnoj strani srca i krvnih žila normalno bi trebao biti niži nego u ostatku tijela, no kod pacijenata sa PAH-om krvne žile su sužene te je otežan protok krvi. Zbog toga desna strana srca radi pod većim pritiskom i dolazi do popuštanja desnoga srca. Zatajenje srca jedan je od najčešćih uzroka smrti kod ljudi kojima je dijagnosticirana PAH.

Postoji nekoliko vrsta PAH-a. Jedina PAH koja je genetski uvjetovana jest nasljedna ili obiteljska HPAH. Ipak, od ionako malog postotka ljudi koji nose gen za PAH, samo mali broj nositelja će razviti bolest. U sklopu drugih medicinskih stanja, uključujući urođene bolesti srca, jetre, HIV-a i bolesti vezivnog tkiva - poput skleroderme i lupusa, također se može razviti PAH. Nadalje prošlom ili sadašnjom upotrebom droga, poput upotrebe metamfetamina ili određenih dijetalnih tableta može se povezati sa nastankom PAH-a.<sup>5</sup> U slučaju da smo eliminirali sve poznate uzroke PAH, govorimo o PAH bez jasnog uzroka odnosno idiopatskoj PAH (IPAH).

Tablica 1. Hemodinamska definicija plućne hipertenzije

<b>Definicija</b>	<b>Karakteristike</b>	<b>Kliničke grupe</b>
<b>PH</b>	mPAP $\geq$ 25 mmHg	Sve
<b>Pre-kapilarna PH</b>	mPAP $\geq$ 25 mmHg PAWP $\leq$ 15 mmHg	1.PAH 2.PH kao posljedica bolesti pluća 3.PH kao posljedica kroničnog tromboembolizma 4.PH sa nejasnim i/ili multifaktorijalnim mehanizmima nastanka
<b>Post-kapilarna PH</b>	mPAP $\geq$ 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	1.PH zbog bolesti lijevog srca
<b>Izolirana post-kapilarna PH</b>	DPG $<$ 7 mmHg i/ili PVR $\leq$ 3 WU	2.PH sa nejasnom i/ili multifaktorijalnim mehanizmima nastanka
<b>Kombinirana pre i postkapilarna PH</b>	DPG $\geq$ 7 mmHg i/ili PVR $>$ 3WU	

Prilagođeno iz Galiè N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension <sup>3</sup>

### 3. Klasifikacija plućne hipertenzije

Plućna hipertenzija je do 1998. godine i drugog Svjetskog kongresa plućne hipertenzije u Evianu u Francuskoj bila podijeljena na primarnu plućna hipertenziju (PPH) i sekundarnu plućnu hipertenziju. Klasifikacija donesena u Evianu, koja je podijelila PH u 5 grupa uzevši u obzir i različite uzroke PH, omogućila je brojna klinička ispitivanja koja su rezultirala odobrenjem osam različitih lijekova.

Prema dobivenim rezultatima sa Svjetskog simpozija o PH održanog 2003. u Veneciji, Italija, klasifikacija se smatrala korisnom za kliničku praksu, a koristile su je i Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) te Europska agencija za lijekove (EMA). Na navedenom je simpoziju predložena i revidirana klinička klasifikacija.<sup>6</sup> Tijekom četvrtog svjetskog simpozija održanog 2008. u Dana Pointu u Kaliforniji, odlučeno je zadržati prethodnu kliničku klasifikacija uz izmjene. Prema toj klasifikaciji dijelimo PH na pet kategorija prikazanih u Tablici 2.<sup>7</sup>

Tablica 2. Klinička klasifikacija Plućne hipertenzije prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji

---

<b>Grupa 1.</b>	Plućna arterijska hipertenzija (PAH) Idiopatska PAH (iPAH) Nasljedna PAH Uzrokovana lijekovima i toksinima Udružena s: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Bolestima vezivnog tkiva</li><li>▪ HIV infekcijom</li><li>▪ Portalnom hipertenzijom</li><li>▪ Prirođenim srčanim greškama</li><li>▪ Šistosomijazom</li></ul> Plućna veno-okluzivna bolest i/ili plućna kapilarna hemangiomatoza Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta
<b>Grupa 2.</b>	Plućna hipertenzija kao posljedica bolesti lijevog srca
<b>Grupa 3.</b>	Plućna hipertenzija kao posljedica bolesti pluća i/ili hipoksije
<b>Grupa 4.</b>	Plućna hipertenzija kao posljedica kroničnog tromboembolizma (CTEPH)
<b>Grupa 5.</b>	PH sa nejasnom multifaktorijalnom etiologijom mehanizmima i/ili multifaktorijalnom etiologijom

---

Prilagođeno iz Galiè N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension<sup>3</sup>

Kako bi se sažela sva znanstvena dostignuća od 1973. do danas, 2017. su organizirane radne skupine koje su se sastojale od 124 stručnjaka iz područja patologije, patobiologije, patofiziologije, genetike, dječje PH i dr. Svoje zaključke su predstavili na šestom svjetskom kongresu u Nici 2018. Tada je izmjenjen dijagnostički algoritam i predloženi su novi ciljevi za lijekove koji uključuju genetiku, epigenetiku, oštećenje DNK, faktore rasta, metabolizam, upalu i imunološku modulaciju, signalizaciju estrogena, oksidativni i hipoksični stres, serotoninu i humoralnu modulaciju.<sup>8</sup>

Jedna od radnih skupina predložila je uključivanje plućnog vaskularnog otpora (PVR)  $\geq 3$  WU u definiciju pre-kapilarnog PH, bez obzira na etiologiju. Predložena je i promjena u definiciji plućne hipertenzije te je donja vrijednost mPAP-a spuštana sa 25 mmHg na 20 mmHg.<sup>7</sup> Simonneau i suradnici su dokazali da se ova definicija temelji na znanstvenom pristupu te je prihvaćena nova hemodinamska definicija plućne hipertenzije prikazana u Tablici 3.<sup>9</sup> Osim toga, jedan od zaključaka kongresa je i stvaranje nove radne skupine koja uključuje predstavnike udruga pacijenata diljem svijeta.

Tablica 3. Nova hemodinamska definicija plućne hipertenzije

Definicija	Karakteristike	Kliničke grupe
<b>Prekapilarna PH</b>	mPAP >20 mmHg PAWP $\leq$ 15 mmHg PVR $\geq$ 3 WU	1, 3, 4 i 5
<b>Izolirana postkapilarna PH (IpcPH)</b>	PVR $\geq$ 3 WU mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR <3 WU	2 i 5
<b>Kombinirana pre- i postkapilarna PH (CpcPH)</b>	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR $\geq$ 3 WU	2 i 5

Prilagođeno iz Simonneau G et al Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension, Eur Respir J. 2019<sup>9</sup>

#### 4. Epidemiologija

Iz Škotskih registara prikupljani su podatci od 1986. do 2001. godine, i uspoređivani su sa novim podacima do 2005. Incidencija PAH-a, uključujući IPAH te PAH povezan sa srčanim oštećenjima i bolestima vezivnog tkiva iznosila je 7,6 slučajeva na milijun stanovnika, a prevalencija je bila 26 slučajeva na milijun stanovnika.<sup>10</sup> Iz Francuskog registra, iz podataka 674 bolesnika prikupljenih tijekom 12 mjeseci, incidencija PAH-a (uključujući sve podskupine) bilo je 2,4 slučajeva na milijun odraslih stanovnika godišnje, a prevalencija 15 slučajeva na milijun odraslih stanovnika.<sup>11</sup> U Ujedinjenom Kraljevstvu i Irskoj, prema prikupljenim podacima od 2001. do 2009., dijagnosticirano je 482 bolesnika sa PAH-om od čega je 93 % imalo IPAH. Incidencija je iznosila 1,1 slučaj na milijun stanovnika godišnje, a prevalencija 6,6 slučajeva na milijun stanovnika.<sup>12</sup> Prema Španjolskom registru, u jednoj je godini (prikupljani su podatci od srpnja 2007. do lipnja 2008.) dijagnosticirano 866 pacijenata sa PAH-om i 162 sa CTEPH-om. Procijenjena incidencija bila je 3,7 (PAH) i 0,9 (CTEPH) slučajeva na milijun stanovnika godišnje, a prevalencija 16 (PAH) i 3,2 (CTEPH) slučajeva na milijun odraslih stanovnika.<sup>13</sup> Iz američkog registra Patient Registry for the Characterization of Primary Pulmonary Hypertension of the National Institutes of Health, uključujući trideset i dva klinička centra u Sjedinjenim Američkim Državama koji sudjeluju u Registru pacijenata, od 1981. do 1985. godine registrirali su 194 bolesnika s IPAH-om. Ukupni medijan preživljenja iznosio je 2,8 godina (95% interval pouzdanosti 1,9 do 3,7 godina) bez specifičnog liječenja.<sup>14</sup> U studiji iz Japana zabilježeno je preživljenje pacijenata iz zapadnih zemalja, ali podaci iz Azije su rijetki, prosječno vrijeme preživljenja od dijagnoze bilo je  $14,9 \pm 0,8$  godina.<sup>15</sup> Procjene za dvogodišnje preživljenje u bolesnika sa sklerodermom s pridruženim PAH-om su 40% u usporedbi s 48% za trogodišnje preživljenje u bolesnika s IPAH-om.<sup>1</sup> Hemodinamski parametri značajno su se poboljšali nakon liječenja, što bi moglo biti povezano s visokom stopom prepisivanja lijekova usmjerenih na PAH.

Prosječna dob bolesnika s IPAH-om iznosila je 36 godina, no PAH se sada češće dijagnosticira u starijih bolesnika, što rezultira prosječnom dobi između 50 i 65 godina u sadašnjim registrima.<sup>14</sup> U registrima, među bolesnicima prevladavaju žene zbog čega se navodi da žene imaju veći rizik od nastanka IPAH.<sup>10</sup> U Republici Hrvatskoj, u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, formiran je registar bolesnika s plućnom hipertenzijom, a u novoj je formi od 2013. godine. Prema zadnjim podacima, registrirana su 429 oboljela od PH, od čega ih 106 spada u WHO grupu 1. Najmlađi pacijent u registru ima 20 godina i spada u WHO grupu 4. (CTEPH).



## 4.1 Faktori rizika

Faktori rizika odnose se na vjerojatnost pojave bolesti, te oni moraju biti prisutni prije početka bolesti. Neki od lijekova dokazani kao faktori rizika za nastanak PAH-a su: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, toksično ulje uljane repice, Aminorex, Fenfluramin, Dexfenfluramine. Neki od vjerojatnih uzroka su Amfetamini, Dasatinib, L-triptofan i Metamfetamin. Mogući uzroci su kemoterapijska sredstva kao što su alkilirajuća sredstva (mitomicin C, ciklofosamid), fenilpropanolamin, te interferon  $\alpha$  i  $\beta$ .<sup>3</sup>

## 5. Patogeneza

U patogenezi PAH-a dolazi do stvaranja plućnih vaskularnih lezija. Javljaju se uzastopno te dolazi do muskularizacije distalnih i medijalnih pre-kapilarnih arterija, gubitka pre-kapilarnih arterija, zadebljanja plućne arteriolarne stijenke koncentričnim ili ekscentričnim laminarnim lezijama, neointimalne formacije, fibrinoidne nekroze i stvaranja složenih lezija koje se obično nazivaju "pleksiformnim lezijama".<sup>16</sup> Ovaj proces naziva se remodeliranje i izaziva promjene u sva tri sloja stijenke žila. Mnoge vrste stanica su abnormalne u PAH, uključujući vaskularne stanice (endotelne stanice, stanice glatkih mišića i fibroblasti) i upalne stanice. Porast proliferacije stanica i otpornosti na apoptozu sličan karcinomu odražava stečene abnormalnosti metabolizma i dinamike mitohondrija.

## 6. Dijagnostički postupci

### 6.1 Anamneza

Zbog niske prevalencije PH u općoj populaciji, globalni probir nije preporučljiv. Na samome početku važno je uzeti obiteljsku anamnezu i utvrditi postoji li kod članova obitelji utvrđena dijagnoza PAH-a ili simptomi iste. Potom slijedi anamneza o uzimanju lijekova te fizikalni pregled. U istraživanju provedenom u četiri referentna centra u Australiji u periodu od siječnja 2007. do prosinca 2008., ispitalo se vrijeme prošlo od pojave prvih simptoma do konačne dijagnoze IPAH. U navedenom istraživanju, prosječno vrijeme iznosilo je čak 3,9 godina.<sup>17</sup>

## 6.2 Fizikalni pregled

Simptomi PAH-a u početku su nespecifični i većinom se javljaju u naporu. Zaduha, umor i malaksalost vodeći su simptomi. Kako bolest napreduje, pojavljuju se edemi, oticanje stopala, nogu, trbuha i vrata, sinkopa, bol u prsima, palpitacije srca te plavičaste usne i prsti. Jedna od razlika između Eisenmengerovog sindroma i ostalih oblika PAH-a je i prisutnost cijanoze.<sup>18</sup> Hemoptiza je relativno neuobičajena u bolesnika s PH i može biti povezana s osnovnom tromboembolijom i plućnim infarktom, ali i s uznapredovalom mitralnom stenozom.<sup>18</sup> U praksi se za klasifikaciju simptoma koriste NYHA ili WHO funkcionalna klasifikacija. Svjetska zdravstvena organizacija izmjenila je klasifikaciju NYHA kako bi olakšala procjenu bolesnika sa PAH-om. Klasifikacija je prikazana u Tablici 4.<sup>19</sup>

Tablica 4. Funkcionalna klasifikacija plućne hipertenzije prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji

<b>I</b>	Bolesnici s plućnom hipertenzijom bez tjelesnog ograničenja. Tjelesna aktivnost ne uzrokuje umor, dispneju, bol ni sinkopu.
<b>II</b>	Bolesnici s plućnom hipertenzijom sa blagim ograničenjem tjelesne aktivnosti. Veća tjelesna aktivnost uzrokuje dispneju ili umor, bol u prsima ili sinkopu. U mirovanju nemaju simptoma.
<b>III</b>	Bolesnici s plućnom hipertenzijom sa izrazitim ograničenjem tjelesne aktivnosti. Manje aktivnosti uzrokuje dispneju ili umor, bol u prsima ili blizinu sinkopa. U mirovanju nemaju simptoma.
<b>IV</b>	Bolesnici s plućnom hipertenzijom s nemogućnošću obavljanja fizičke aktivnosti bez simptoma. Ovi bolesnici manifestiraju znakove zatajenja desnog srca. Dispneja i / ili umor mogu biti prisutni i u mirovanju.

Prilagođeno iz Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines<sup>19</sup>

### **6.3. Elektrokardiogram**

Elektrokardiogram (EKG) nema dovoljnu osjetljivost za otkrivanje PAH-a, no ima prognostičku vrijednost u bolesnika kojima je već dijagnosticirana PAH. Prema podacima iz Nacionalnog registra SAD-a, znakovi koji su primijećeni u 79% bolesnika s IPAH-om su hipertrofija i dilatacija desne klijetke.<sup>20</sup> Promjene koje još možemo naći na EKG-u su: desna električna os, blok desne grane i QTc prolongacija.<sup>21</sup>

### **6.4. Radiogram srca i pluća**

Na rendgenogramu prsnog koša obično će se pokazati uvećanje glavne plućne arterije i njenih glavnih grana. Nadalje, mogu biti vidljive i promjene koje ukazuju na osnovni uzrok PH, kao što su intersticijska bolest pluća, emfizem, deformacije stijenke prsnog koša i bolest lijevog dijela srca.<sup>22</sup>

### **6.5. Plućna angiografija**

Plućna angiografija može se koristiti u dokazivanju tromboembolijske bolesti u podlozi PH (CTEPH) iako se danas znatno češće u tu svrhu koristi CT angiografija. Može biti korisna i u identificiranju vaskulitisa ili plućnih arterijskih i venskih malformacija.<sup>22</sup>

### **6.6. Ventilacijska/perfuzijska scintigrafija pluća**

Perfuzijska scintigrafija pluća je dijagnostički postupak kojim se intravenski injicira radiofarmak Tc-99m MAA te se prikazuje prokrvljenost plućnog parenhima. Radi se kod sumnje na plućnu emboliju. Kod ventilacijske scintigrafije koriste se radioaktivni aerosoli od kojih je najčešće primjenjivan aerosol otopine DTPA obilježen s Tc-99 m, te čestice ugljika obilježene Tc-99 m nazvane tehnegasom. Obje su metode izbora za potvrdu odnosno isključivanje CTEPH.<sup>22</sup>

## **6.7 Kompjuterizirana tomografija**

CT snimanje koristi se kao rutinska metoda pri sumnji na PH. Koristeći kontrast, možemo procijeniti dimenzije glavne plućne arterije i srčanih klijetki, vidjeti da li u podlozi PH postoji tromboembolijsko zbijanje (CTEPH) ili srčana greška (npr. anomalni utok plućnih vena). CT skeniranje prsnog koša visoke rezolucije također je korisno sredstvo za otkrivanje plućnih bolesti poput emfizema i može pokazati emfizem čak i u bolesnika s malim ili nikakvim abnormalnostima otkrivenim testovima plućne funkcije. Na temelju nalaza CT-a pacijente se klasificira u jednu od pet kategorija PH.<sup>22</sup>

## **6.8 Magnetska rezonanca srca**

Neinvazivna metoda preciznog snimanja kojom se procjenjuje veličina desnog ventrikula, morfologija i funkcija. Zahvaljujući ovoj metodi možemo procijeniti strukture i funkcije DV mjerenjem volumena i frakcije izbacivanja. Praćenje bolesti i reakciju na lijekove možemo pratiti MR srca.

## **6.9 Ultrazvuk srca**

Uz pomoć ultrazvuka procjenjuje se hemodinamika desnog srca. Iz nalaza dobivamo mjerenja, opise zalistaka, proksimalnih velikih arterija, srčanih klijetki, perikarda i dopler nalaz. Ukoliko se sumnja na PH, važne informacije su plućni tlakovi, veličina i funkcija klijetke desnog srca. Ponekad nalaz ultrazvuka srca može biti normalan kod bolesnika koji boluju od PH te treba napraviti kateterizaciju srca. Nacionalni centri za plućnu hipertenziju u Velikoj Britaniji i Irskoj izdali su protokol sa smjernicama za ehokardiografske preglede pacijenata i metode interpretacije nalaza.<sup>23</sup>

## **6.10 Ultrazvuk trbušnih organa**

Ultrazvukom trbušnih organa možemo potvrditi povezanost PAH-a sa drugim kliničkim promjenama, osobito s cirozom jetre i portalnom hipertenzijom.

## **6.11 Krvni testovi i imunološka obrada**

Prema smjernicama, kod svih bolesnika sa PAH-om preporuča se izvaditi krv za rutinsku biokemijsku, hematološku i imunološku obradu, zatim testiranje na HIV i hormone štitnjače. Od krvnih nalaza vadi se još i serološka obrada sistemskih bolesti vezivnog tkiva uključujući ANA (oko 40% bolesnika sa IPAH ima povišen titar), ENA, anti-DNA i ANCA. Može se odrediti i koncentracija BNP i NT-proBNP u krvi jer povišene vrijednosti nalazimo kod bolesnika s različitim kardiovaskularnim bolestima. Bolesnicima s IPAH-om i obiteljskom anamnezom PAH-a radi se i gensko testiranje tj. BMPR2 mutacije.<sup>3</sup>

## **6.12 Testovi plućne funkcije i plinska analiza arterijske krvi**

Plućna funkcija bolesnika s PAH-om ovisi i o postojanju udruženih plućnih bolesti. U bolesnika s IPAH, nalaz spirometrije je najčešće normalan dok je kapacitet za izmjenu plinova (difuzija) snižen i to obično na 60 do 80% od predviđenog. Vrijednosti plinova u krvi povezani su sa stadijem bolesti. U ranijim stadijima bolesti parcijalni tlak kisika većinom je normalan ili nešto niži od normale (hipoksemija) da bi u uznapredovalim stadijima bolesti došlo do pogoršanja hipoksemije. Parcijalni tlak ugljičnog dioksida je normalan ili smanjen. Testovima plućne funkcije, ali i niže navedenim 6-minutnim testom hoda, pratimo funkcionalnu sposobnost pacijenata kroz daljnji tijek bolesti.<sup>3</sup>

### 6.13 Šestominutni test hoda

Služi kao dijagnostička metoda kojom pratimo funkcionalnu sposobnost, procjenjujemo odgovor na terapiju i dobivamo informacije o prognozi bolesti. Smatra se da hodna pruga <165 m jedan od jednostavnih pokazatelja da bolesnik spada u grupu visokog rizika (>10%) od jednogodišnje smrtnosti uslijed PAH dok prehodanih 165–440 m bolesnika svrstava u srednji rizik (5-10 %).<sup>3</sup> Bolesnik u 6 minuta prelazi najveću udaljenost koju može podnijeti hodajući svojim tempom po ravnom. Prije, tijekom i nakon izvođenja testa mjere se vitalne funkcije i arterijsko zasićenja krvi kisikom te bolesnik procjenjuje umor po Borg skali (Slika 1).

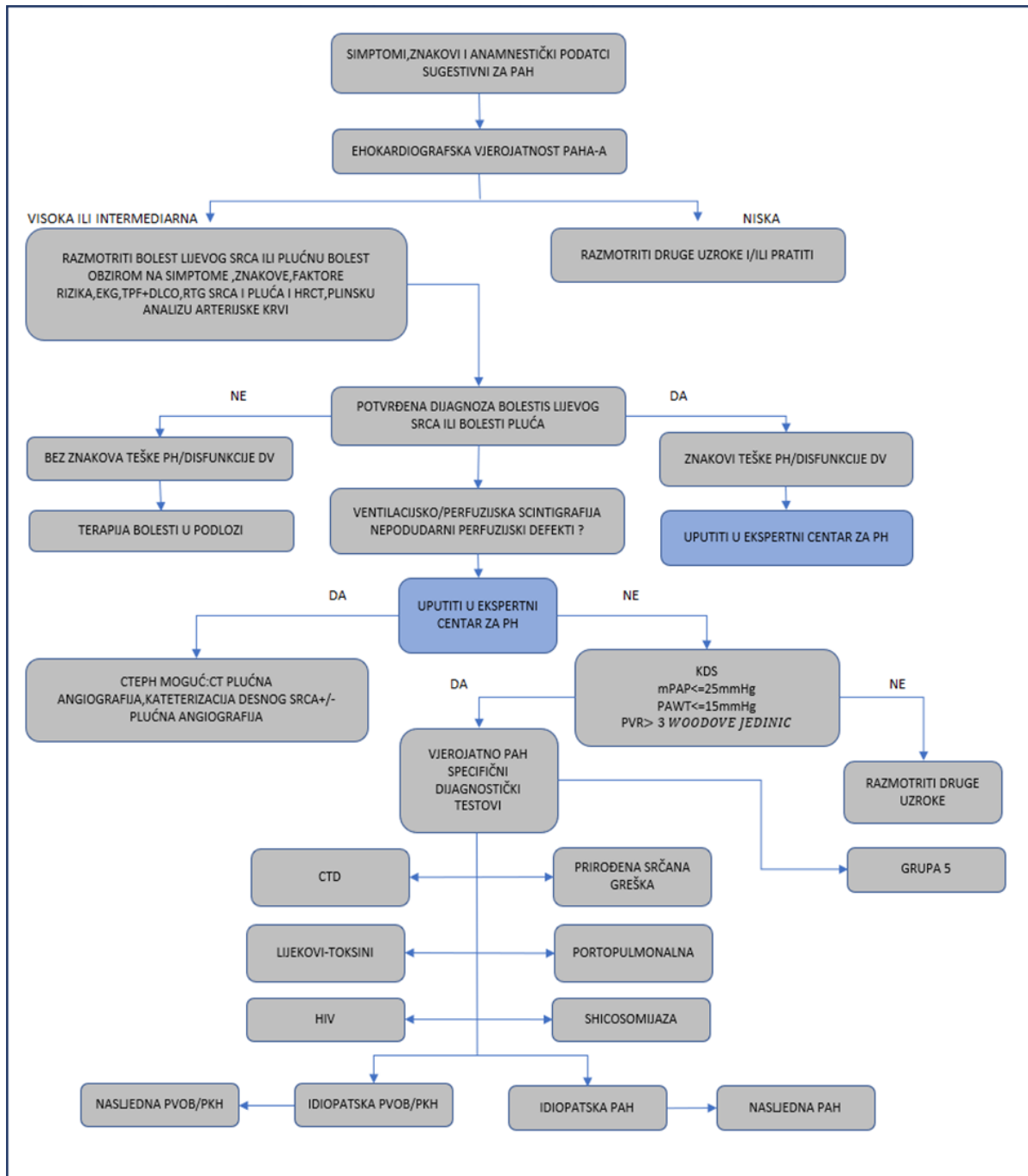
Slika 1. Slikoviti prikaz nalaza 6MWT kod pacijenta sa PAH

KLINIKA ZA PLUĆNE BOLESTI "JORDANOVAC" Zagreb Jordanovac 104 MBKlinike 00530053 Telefon 01/2385 100 Telefax 01/2348345	
<b>NALAZ ŠEST-MINUTNOG TESTA OPTEREĆENJA</b> (Six minute Walk test 6MWT)	
Datum: 06.04.2017	
Ime bolesnika:	
Spol: <b>Ž</b>	
Dob: 28	
Visina: 168	
Težina: 58	
Bolesnik je na kisiku:	<b>NE</b> <b>DA</b>
Lijekovi prije testa:	
Prije opterećenja:	Poslije testa:
Vrijeme _____	_____
Puls      86	142
RR      130/80	146/90
Dispnea ( Borg) 0,7	1
Umor (Borg)      0,7	1
SAO2%      96	98
Test je prekinut ili zaustavljen prije isteka vremena od 6 min? <b>DA</b> <b>NE</b>	
Zašto (razlog prijevika testa ) _____	
Ostale tegobe na kraju opterećenja:	
bol u prsima    vrtoglavica    bolovi u nogama	
Ukupna udaljenost prijeđena za 6 min: <b>450M</b>	
Komentar:	

## 6.14 Dijagnostički algoritam

Na slici 2. prikazane su sve prethodno navedene dijagnostičke metode te njihov redoslijed od pojave simptoma do konačne dijagnoze PAH-a.

Slika 2. Dijagnostički algoritam



Prilagođeno iz Galiè N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension<sup>3</sup>

## 6.15 Kateterizacija desnog srca sa testovima vazoreaktivnosti

Zlatni standard za dijagnozu PAH-a i CTEPH-a je upravo kateterizacija desnog srca. Ovom pretragom mjere se centralni venski tlak, tlakovi u srčanim šupljinama, plućnoj arteriji te plućni okluzivni tlak (Wedge, PCWP). Procjenjuje se funkcija srca i srčanih zalistaka. Kontraindikacije su: mehanička trikuspidalna ili plućna valvula, desnostrane srčane mase ili endokarditis. Kateterizacija desnog srca pruža korisne informacije o stupnju hemodinamskog oštećenja i procjenjuje odgovor na određenu terapiju te prognozu. Prije postupka bolesnik potpisuje informirani pristanak u kojem ga se obavještava o mogućim rizicima i tijeku pretrage. Test se izvodi punkcijom supklavijske, jugularne ili femoralne vene. Kroz kateter se, osim mjerenja tlakova, uzimaju i uzorci krvi za analizu dišnih plinova. Tijekom kateterizacije radi se i test vazoreaktivnosti. Inahalacija dušičnog oksida standard je za test vazoreaktivnosti. Test je pozitivan ukoliko se vrijednost mPAP smanji za barem 10 mmHg, ali i postigne apsolutna vrijednost mPAP  $\leq 40$  mmHg, s povećanim ili neizmijenjenim minutnim volumenom.<sup>3</sup> Na taj način identificiramo manji dio bolesnika s IPAH koji su kandidati za liječenje blokatorima kalcijevih kanala.<sup>18</sup> Na slici 3. vidimo primjer nalaza kateterizacije desnog srca.

Slika 3. Nalaz kateterizacije desnog srca u bolesnika s PAH i negativnim testom vazoreaktivnosti

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB		KLINIK ZA PLUĆNE BOLESTI JORDANOVAC		Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu			
10000 Zagreb, Jordanovac 104, tel +385 1 2385 251		Predstojnik: Akademik MIROSLAV SAMARŽIJA					
POLIKLINIKA		KABINET ZA KATETERIZACIJU DESNOG SRCA					
<b>IZMJERENE HEMODINAMSKE VRIJEDNOSTI</b>							
		MIROVANJE		OPTEREĆENJE/LJEK			
PRQ /min		92		88			
SHbO2 art. %		97					
SHbO2 ven. %		67					
		MIROVANJE		OPTEREĆE			
		Gornja vrijednost	Donja vrijednost	Srednja vrijednost	Gornja vrijednost	Donja vrijednost	Srednja vrijednost
RR mmHg		121	79	91	115	73	83
CVP mmHg		23	16	19			
R.A. mmHg		21	7	14			
R.V. mmHg		142	10	64			
P.A. mmHg		143	56	86	141	52	83
P.A.m. mmHg							
Wedge mmHg		16	3	9			
C.O. l/min		3.78- Fick		5.32 TD			
C.I. l/min/m2		1.75- Fick		2.47 - TD			
S.V.I. ml/m2							
P.V.R. din. sec. cm-5		1629		20.3 WU			
S.V.R. din. sec. cm-5		1502		18.7 WU			
<b>Test vazoaktivnosti: NEGATIVAN- inhalacija NO.</b>							
<b>Zaključak:</b> Teška pl. hipertenzija ireverzibilna na primjenu inhalacijskog NO.							
Saturacija hemoglobina u VCS 72.5%, RA 67.3%, RV 67.7%, PA 68%, art 97%. *(suspektan shunt na razini VCS- anomalni utok pl.vene)!!!							
Mjerenje: RR 121/79/91, c/p 92/min, VCS 23/16/19, RA 21/7/14, RV 142/10/64, AP 143/56/86, wedge 16/3/9, CO 3.78l/min, CI 1.75, PVR 20.3 WU, SVR 18.7 WU.							



## **7. Terapijske mogućnosti kroz povijest do danas**

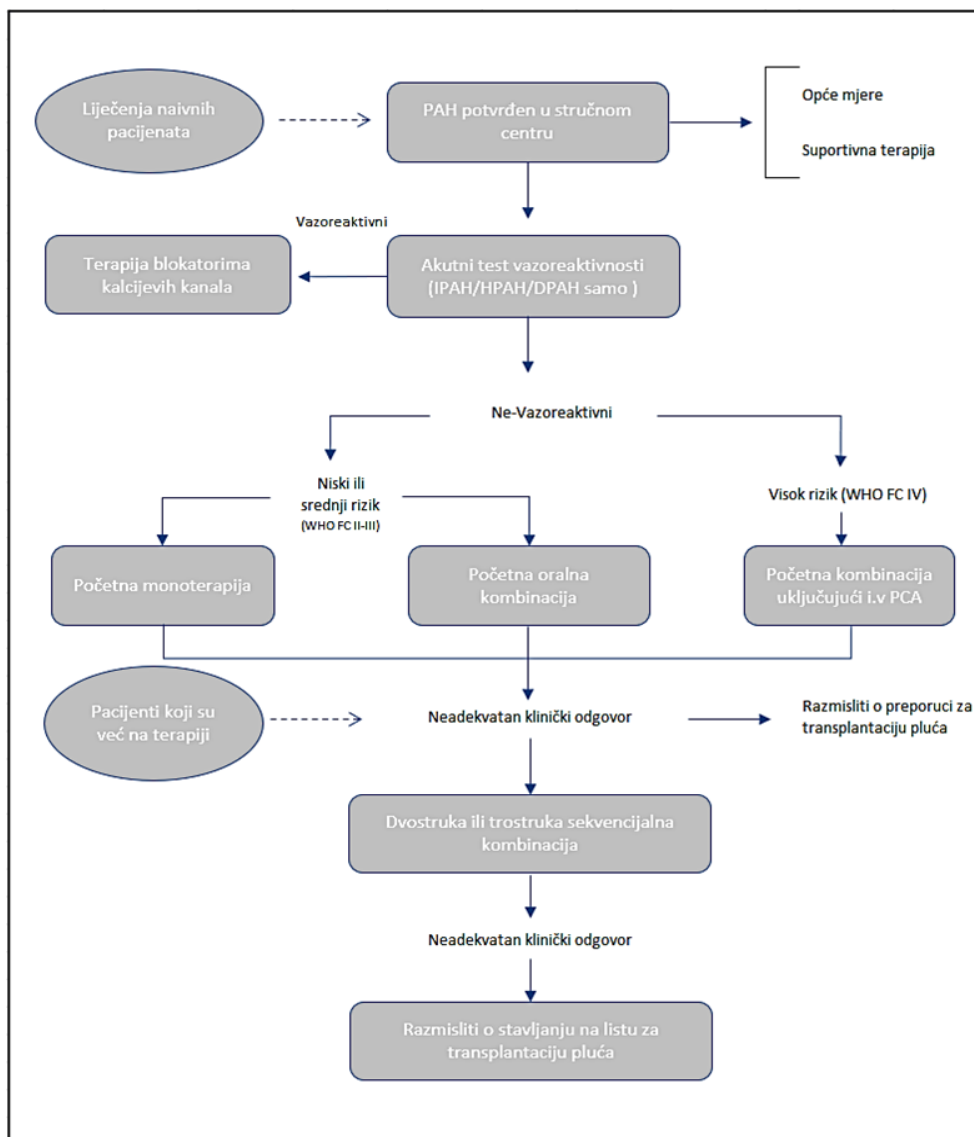
Davne 1951. godine Dresdale je testirao tolzolin kod bolesnice oboljele od IPAH-a koji je tada uzrokovao nagli pad tlaka u plućnoj arteriji bez značajnijih sistemskih učinaka. No, lijekovi za kronično liječenje nisu bili dostupni. Epidemija PAH-a krajem 60-tih godina potaknula je niz istraživanja s ciljem boljeg razumjevanja ove bolesti i posljedičnim otkrivanjem novih lijekova. Ipak, prošla su tri desetljeća dok nije odobren prvi lijek za intravensku upotrebu - prostaglandin epoprostenol 1995. godine. Prvi lijekovi u oralnom obliku bili su bosentan (inhibitor endotelinskih receptora - ERA) 2001. i sildenafil (inhibitor fosfodiesteraze-5, PDE5) 2005. godine. Potentni sintetički analog prostaciklina – treprostenil je 2002. odobren za kontinuiranu potkožnu infuziju, a 2004. i za intravensku infuziju. U 2007. godini odobreni su i oralni selektivni inhibitor endotelinskih receptora ambrisentan i sitaxsentan koji je 2010. povučen s tržišta zbog nuspojava. Posljednjeg su desetljeća na tržište došli i drugi lijekovi iz skupine PDE5, druga generacija ERA te riociguat, stimulator solubilne gvanilat ciklaze. Trenutno se PAH liječi u kombinaciji sa drugim lijekovima kao što su: diuretici, antikoagulantni lijekovi i oksigenoterapija. Potreban je individualizirani pristup u odabiru kombinacije i redosljeda terapije, te vremenu kada započeti liječenje.<sup>4</sup>

### **7.1 Pristup liječenju plućne arterijske hipertenzije**

Pristup liječenju ovisi o testu vazoreaktivnosti, funkcionalnom statusu bolesnika, drugim lijekovima koje bolesnik već uzima te suradljivosti. Trenutna strategija liječenja prema smjernicama dijeli se u tri kategorije. Prva kategorija uključuje opće mjere. Tu ubrajamo fizičku aktivnost i plućnu rehabilitaciju, prevenciju infekcija, psihosocijalnu podršku, edukaciju o važnosti pridržavanja liječenja, hormonalnu terapiju nakon menopauze te genetsko savjetovanje.<sup>3</sup> Ne preporuča se pretjerana fizička aktivnost jer može dovesti do pojačavanja simptoma, no tjelesna aktivnost pod kontroliranim uvjetima dovodi do bolje funkcionalne sposobnosti i kvalitete života.<sup>24</sup> Preporuka je kontrolirati tjelesnu težinu. Bolesnicima sa dijagnozom PAH-a preporuča se izbjegavanje trudnoće. Ukoliko se bolesnica odluči za trudnoću potrebna je edukacija o mogućim rizicima te o mogućnostima liječenja za vrijeme trudnoće. Također, uključuje i suportivnu terapiju kao što su antikoagulansi i oralni diuretici. Kod oboljelih od IPAH-a postoji velik rizik od „in situ“ venske tromboembolije. Stoga, a i radi profilakse kod kontinuirane primjene lijekova putem intravenskih ili subkutanih katetera potrebno je uzimati antikoagulanse.

Dekompenzacijom desnog srca dolazi do zadržavanja tekućine te je indicirana uporaba diuretika, a zbog toga je potrebna i kontrola bubrežne funkcije i elektrolita. Nedostatak željeza čest je u dijagnozi PAH-a. Primjena oksigenoterapije nužna je kada je tlak arterijske krvi u O<sub>2</sub> ispod 60 mmHg.<sup>3</sup> Druga kategorija podrazumijeva početnu terapiju blokatorima kalcijevih kanala (CCB) kod vazoreaktivnih bolesnika ili nekim od lijekova odobrenih za PAH u onih koji su negativni u testu vazoreaktivnosti. Treća kategorija odnosi se na predložene kombinacije lijekova te, ukoliko nema zadovoljavajućeg odgovora na maksimalnu kombinaciju lijekova, transplantaciju pluća. Algoritam liječenja od trenutka dolaska u stručni centar za PH do specifične terapije za PAH prikazan je na slici 4.

Slika 4. Algoritam liječenja za pacijente oboljele od PAH-a



Prilagođeno iz Galiè N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension<sup>3</sup>

## **7.2 Specifična terapija za plućnu arterijsku hipertenziju**

### **7.2.1 Blokatori kalcijevih kanala**

Prvi vazodilatacijski lijekovi koji su korišteni za liječenje PAH-a su blokatori kalcijevi kanala. U ovu skupinu lijekova ubrajaju se nifedipin, amlodipin i diltiazem. Njihova primjena je ograničena na bolesnike koji su vazoreaktivni, a povoljan rezultat liječenja trebali bi potvrditi kontrolom nakon tri do četiri mjeseca. Lijek se primjenjuje oralno i doze potrebne za liječenje PAH-a puno su veće od onih za sistemska hipertenziju.<sup>3</sup>

### **7.2.2 Antagonisti receptora endotelina**

Endotelin je vazokonstriktor i djeluje proliferativno na vaskularne stanice glatkih mišića. Postoje dve vrste endotelinskih receptora, selektivni i neselektivni, i odobreni lijekovi u obje kategorije. Ambrisentan je peroralni selektivni antagonist ERA. U većini kliničkih studija doveo je do poboljšanja testova opterećenja i općenito fizičke funkcionalnosti.<sup>25</sup>

Bosentan je peroralni neselektivni ERA. Doziranje je postepeno i kreće sa manjom dozom od 62,5 mg uz kontrolu jetrenih transaminaza. Dokazano poboljšava hemodinamiku i kod bolesnika sa Eisenmengerovim sindromom, HIV-om povezanim sa PAH-om ili portopulmonalnom hipertenzijom.<sup>25</sup>

Macitentan je dvostruki peroralni ERA. U najvećoj prospektivnoj PAH studiji Seraphin pokazalo se da liječenje Macitentanom do 3,5 godina smanjuje rizik od smrtnosti i morbiditeta.<sup>3</sup> Također je primjećeno i smanjenje hemoglobina u odnosu na skupinu koja je bila na placebo, a u više od 53 % ispitanika je došlo i do određenog povećanja jetrenih transaminaza.<sup>25</sup>

### **7.2.3 Inhibitori fosfodiesteraze tip 5 (PDE-5)**

Sildenafil je pokazao poboljšanje u liječenju PAH-a neovisno o dozi. Studijom SUPER-2 pokazala se trogodišnja stopa preživljenja od 79 %. Neke od nuspojava su glavobolja, hipotenzija i problemi sa vidom.<sup>25</sup>

Tadalafil je drugi inhibitor PDE-5. Kao i sildenafil primjenjuje se peroralno. U ispitivanju PHIRST-1 ispitivan je kod bolesnika koji su već uzimali bosentan ili koji nisu bili liječeni. Rezultati studije bili su poboljšanje u 6MWT i NYHA klasifikaciji, osim kod bolesnika koji su već bili na bosentanu i kod kojih je poboljšanje bilo manje izraženo. Nuspojave su jednake kao i kod sildenafilu.<sup>25</sup>

#### **7.2.4 Stimulatori gvanilat ciklaze**

Gvanilatciklaza stimulatori (SGC) djeluju kao vazodilatatori. Riociguat koji djeluje kao SGC receptor dušičnog oksida, dozira se ovisno o vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka. Kao monoterapija ili u kombinaciji sa ERA koristi se za liječenje PAH-a NYHA klasifikacije II do III. Učinak se procjenjuje 6MWT.<sup>25</sup>

#### **7.2.5 Analози prostaciklina**

Prostaciklin proizvode endotelne stanice i djeluje kao vazodilatator.<sup>25</sup> Njegova sinteza je smanjena u bolesnika s PAH-om.

Epoprostenol se primjenjuje intravenski kontinuirano putem venskog katetera spojenog na infuzijsku pumpu. Preporuča se bolesnicima NYHA klasifikacije III i IV. Nuspojave liječenja su glavobolja, crvenilo, bol u čeljusti ili proljev, a na mjestu intravenskog katetera mogu se pojaviti znakovi infekcije. S obzirom na način primjene, ali i činjenicu da njegova uporaba smanjuje smrtnost, kao monoterapija ima prednost u kritičnih bolesnika oboljelih od PAH-a smještenih u jedinicama intenzivnog liječenja.<sup>3</sup>

Treprostinil se može primjenjivati inhalacijski, subkutano i intravenski. Najčešće se koristi subkutana primjena mikrofuzijskom pumpom i malim potkožnim kateterom. Na mjestu intravenskog katetera mogu se pojaviti bol, crvenilo i osip, a neke od sistemskih nuspojava su hipotenzija i krvarenje.<sup>3</sup>

Iloprost je derivat prostaciklina. Primjenjuje se putem inhalatora kao inhalacija više puta dnevno.<sup>25</sup>

### **7.2.6 Antagonisti IP prostaciklinskih receptora**

Seleksipag je peroralno dostupan, selektivni agonist prostaciklinskih IP receptora. Neke od nuspojava su glavobolja, bol u čeljusti, mučnina ili nazofaringitis.<sup>3</sup>

### **7.4 Kombinirana terapija u liječenju plućne arterijske hipertenzije**

Kombinirana terapija koristi se u liječenju PAH-a jer se postiže sinergistički učinak djelovanjem na sva tri signalna puta - prostaciklinski, endotelinski i dušični put. Studija BREATHE-2 uspoređivala je liječenje kombinacijom epoprostenola i bosentana u usporedbi s kombinacijom s placebom kod bolesnika sa WHO funkcijskim statusom III ili IV. Nakon četiri mjeseca terapije uslijedilo je poboljšanje u 6MWT, WHO funkcijskom statusu i hemodinamici.<sup>3</sup> Studija SERAPHIN ispitivala je učinkovitost ekvencijalne dualne terapije usporedbom dodavanja macitentana odnosno placeba bolesnicima koji su već bili liječeni PAH terapijom (96 % koristilo je već PDE-5 inhibitore). Dodavanjem macitentana, reduciran je rizik od smrti, hodna pruga je produžena za 25,9 m, a došlo je i do značajnog pada PVR i boljeg srčanog indeksa. Sekvencijalni pristupom obično liječimo bolesnike s nižim WHO funkcijskim statusom i manjim rizikom od pogoršanja bolesti odnosno smrti dok u težih bolesnika obično odmah posežemo za kombiniranom terapijom. Ispitivanje trojne kombinirane terapije (i.v. epoprostenol, bosentan i sildenafil) bilo je od osobitog značaja za bolesnike sa visokim rizikom jer je pokazalo značajno poboljšanje u hemodinamskim parametrima i 6MWT te 3-godišnjem preživljenju koje je procijenjeno 100%.<sup>26</sup>

### **7.5. Atrijska Septosomija Balonom**

U bolesnika kod kojih dolazi do pogoršanja funkcijskog statusa i funkcije desnog srca unatoč maksimalnoj terapiji, može se pribjeći formiranju interatrijskog desno-lijevog shunta s ciljem dekompresije desnog srca i povećanja priljeva u lijevu klijetku te povećanja minutnog volumena i transporta kisika. Radi se kod bolesnika kod kojih nije postignut terapijski učinak i čekaju transplantaciju pluća.<sup>3</sup>

## **7.6. Transplantacija pluća**

Transplantacija pluća je opcija liječenja kod bolesnika s PAH s funkcijskim statusom WHO III i IV kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na primijenjenu terapiju. Transplantacija pluća može poboljšati kvalitetu života i produžiti životni vijek. Najrizičnija je prva godina nakon transplantacije radi mogućih komplikacija i odbacivanja. Prema najnovijim rezultatima 5-godišnje preživljenje je od 52-75%.<sup>3</sup> Iz registara RH, od ukupnog broja transplantiranih (76), 13 (18,3 %) bolesnika imalo je osnovnu dijagnozu PAH. Dodatnih 8 bolesnika imalo je plućnu hipertenziju udruženu s plućnom bolesti ( 5 (7%) u kombinaciji sa idiopatskom plućnom fibrozom, 2 (2.8%) s KOPB-om i 1 (1.4%) s cističnom fibrozom). Srednja dob bolesnika u vrijeme transplantacije bila je 52 godine.

## **8. Plućna arterijska hipertenzija povezana sa kogenitalnim srčanim greškama s lijevo desnim shuntom**

Kirurško liječenje moguće je dok postoji lijevo-desni shunt, a odluka o liječenju donosi se na temelju vrijednosti PVR, tipa defekta, dobi, PVR:SVR omjeru te Qp:Qs omjeru. Kirurško liječenje je kontraindicirano kad dođe do razvoja Eisenmengerovog sindroma. Eisenmengerov sindrom je naziv za multisistemski poremećaj koji nastane zbog razvoja PAH u ovih bolesnika i posljedičnog obrata shunta. U kliničkoj slici je prisutna cijanoza, a mogu biti prisutne hemoptize, cerebrovaskularna oštećenja, apscesi mozga, poremećaji koagulacije i iznenadna smrt. Antikoagulantna terapija može se razmotriti ukoliko nema hemoptiza, no nema jasnih preporuka. Učinkovitost oksigenoterapije je ograničena.<sup>3</sup> Nadoknađuje se nedostatak željeza koji je učestao. Bosentan se pokazao korisnim u liječenju jer smanjuje PVR i poboljšava 6MWT. Bosentan je trenutno odobren u Europi za bolesnike WHO-FC III Eisenmenger sindroma.<sup>3</sup>

## **9. Plućna arterijska hipertenzija povezana s bolešću vezivnog tkiva**

Pacijenti oboljeli od PAH- povezanog sa sistemskim eritematoznim lupusom ili drugim bolestima vezivnog tkiva liječe se temeljnom terapijom za liječenje njihove osnovne bolesti dok liječenje plućne arterijske hipertenzije ide prema algoritmu liječenja IPAH-a. Kod bolesnika s pridruženom trombofilijom svakako treba razmotriti antikoagulantnu terapiju.<sup>3</sup>

## **10. Pulmonalna arterijska hipertenzija povezana s portalnom hipertenzijom**

Pod pojmom portalna hipertenzija ne podrazumijeva se nužno bolest jetre iako je cirotična jetra najčešći uzrok portalne hipertenzije. Velik broj ljudi sa portalnom hipertenzijom razvije PAH. Pacijenti koji imaju portalnu hipertenziju imaju viši srčani indeks i nižu PVR od bolesnika s IPAHA-om. Algoritam liječenja je kao kod IPAHA-a. Od terapije se preporuča izbjegavati beta blokatore i antikoagulanse. Terapijski cilj je sniziti mPAP <35 mmHg, PVR <400 dyns/cm<sup>5</sup> uz zadovoljavajuću funkciju DV. Transplantacija jetre se preporuča kod pacijenata koji dobro reagiraju na PAH terapiju.<sup>3</sup>

## **11. Plućna arterijska hipertenzija povezana s infekcijom HIV-a**

Zahvaljujući HAART terapiji produžen je životni vijek HIVom inficiranih osoba te oni češće razvijaju i druge bolesti među kojima i PAH. U bolesnika s PAH svakako treba isključiti pridruženu HIV infekciju dok kod bolesnika s poznatom HIV infekcijom i razvojem zaduhe svakako treba misliti i na PAH. PAH povezan sa HIV infekcijom ima sličnu kliničku sliku kao IPAHA, a može biti prisutna i bolest jetre, najčešće kronični hepatitis. Djelovanje bosentana pokazalo je poboljšanje u 6MWT i hemodinamici. Ne preporuča se terapija blokatorima kalcijevih kanala, a ni antikoagulantna terapija zbog rizika od krvarenja. Dijagnoza HIV-a smatra se isključnim kriterijem za transplantaciju pluća.<sup>3</sup>

## **12. Plućno veno-okluzivna bolest**

Plućna veno-okluzivna bolest (PVOD) je rijetki oblik PAH koji je dostupnim pretragama često vrlo teško razlučiti od IPAHA. Nadalje, za razliku od IPAHA kod ovog oblika bolesti liječenje specifičnim vazodilatatorima može pogoršati stanje bolesnika uslijed nastanka plućnog edema. U liječenju PVOD jedina opcija koja značajno produžuje preživljenje je transplantacija pluća.<sup>3</sup>

### **13. Uloga medicinske sestre/tehničara u edukaciji i praćenju bolesnika oboljelih od plućne arterijske hipertenzije**

U skrbi bolesnika oboljelih od PAH-a medicinske sestre/tehničari imaju ulogu koordinatora skrbi, zagovaraju prava bolesnika, procjenjuju stanje bolesnika i educiraju bolesnike i obitelj o primjeni specifične terapije. Pružanje specijalizirane zdravstvene njege, odgovori na praktična pitanja, sudjelovanje u izradi individualiziranog plana liječenja te podrška bolesnicima i obitelji neki su od djelokruga rada medicinskog osoblja kao članova multidisciplinarnog tima koji je neophodan u procesu liječenja ove kompleksne bolesti.<sup>27</sup> Prema ESC/ERS smjernicama potrebno je osnivati stručne centre za PH u kojima se multidisciplinarnim pristupom, uključujući pulmologe, medicinske sestre/tehničare, reumatologe, kardiologe, specijaliste zaraznih bolesti, hematologe, palijativne timove i timove za transplantaciju, genetičare i psihologe, može pristupiti složenim smjernicama za liječenje.<sup>28</sup>

#### **13.1 Medicinske sestre / tehničari kao koordinatori skrbi**

Koordinator za PH može biti medicinska sestra/tehničar iz područja PH, respiratorni fizioterapeut ili farmaceut, no vrlo je važno iskustvo u procjeni i liječenju bolesnika sa PH. Dobro educirano medicinsko osoblje koje surađuje sa timovima u stvaranju individualnih ciljeva i najbolje optimalne njege za bolesnike uloga je koordinatora za PH. Medicinske sestre /tehničari koji su koordinatori surađuju na dnevnoj bazi sa medicinskim, ali i nemedicinskim osobljem u plućnoj rehabilitaciji, dijagnostičkim postupcima, naručivanju lijekova i samoj isporuci. Koordinacija skrbi uključuje: nadziranje zdravstvene njege, donošenje odluka i poduzimanje odgovarajućih radnji, olakšavanje bolničkih i ambulantnih prijelaza, omogućiti promicanje zdravlja, prevenciju bolesti, održavanje zdravlja, dostupnost lijekova, osigurati daljnje zakazane preglede radi evaluacije i testiranja, komunicirati.<sup>28</sup> U istraživanju provedenom između veljače i prosinca 2015. godine sudjelovali su stručni PH centri i klinike iz 32 zemlje iz Europe, Azije, Australije i SAD-a a istraživanje je provedeno na 9 različitih jezika. 126 ispitanika odgovorilo je na anketu koja je sadržavala 35 pitanja o demografiji bolesnika, kliničkim informacijama, ljudskim resursima, sestrinskoj praksi i upravljanju PAH-om. Trećina ispitanika (34%) izjavila je da su medicinske sestre bile uključene u istraživanja u njihovim klinikama. Većina klinika imala je jednu (34,7%) ili dvije (22,1%) medicinske sestre/koordinatora koji su radili puno radno vrijeme u klinici, dok 9,5% nije imalo nijednog koordinatora.



Samo 15% medicinskih sestara koordinatora/liječnika bilo je dostupno za savjetovanje, a njih 53% je bilo dostupno za savjetovanje i pružanje pomoći. Dostupno za edukaciju o upravljanju terapijom infuzijom bilo je 44 %. Potreba za specijaliziranom zdravstvenom njegom raste zbog sve većeg broja bolesnika sa PAH-om. Uloga medicinskih sestara kao i djelokrug rada razlikuje se od zemlje i zakonodavstva.<sup>31</sup> U Velikoj Britaniji, SAD-u i Kanadi medicinske sestre koje su završile specijaliziranu edukaciju mogu propisivati lijekove, voditi neovisne klinike, fizički procjenjivati bolesnike, dok u zemljama Europe to nije slučaj. Uloga medicinskih sestara razlikuje se ovisno o zemljama.<sup>32</sup> Medicinske sestre većinom su koordinatori skrbi. Tečajevi i dodatna edukacija za medicinske sestre neophodna je kako bi se postigla specijalizirana znanja za PH. Samo stalnim usavršavanjem medicinske sestre i tehničari razvijaju kompetencije za naprednu skrb i na taj način su član multidisciplinarnog tima za PH.<sup>31</sup>

### **13.2 Zagovaranje prava bolesnika**

Upitnici o kvaliteti života često se upotrebljavaju za procjenu aspekata života kod bolesnika oboljelih od PAH-a. Tu bolesnici navode što im je u svakodnevnom životu najbitnije - npr. svakodnevna šetnja. Živjeti sa kroničnom bolesti zahtjeva poseban psihološki pristup u liječenju jer su bolesnici pod svakodnevnim stresom. Pridržavanje smjernica za dijagnozu i liječenje nužno je kako bi bolesnici znali redosljed događanja te kako bi bili uključeni u proces liječenja. Zagovaranje prava bolesnika zadaća je medicinskog osoblja, bolesnici trebaju biti uključeni u svoje liječenje i donositi odluke u suradnji sa multidisciplinarnim timom. U centrima za PH postoje pisane upute za bolesnike i one uključuju koje nalaze je potrebno donjeti, u koje vrijeme treba doći u centar, koje lijekove treba ponjeti, što će se raditi od pretraga na svakoj viziti te mogu pripremiti i dodatna pitanja za liječnike i drugo medicinsko osoblje. Na taj način smanjujemo anksioznost koja nastaje zbog novonastale situacije. Razgovorom sa bolesnikom, upućivanjem u dijagnostičke i terapijske algoritme, smanjujemo neupućenost kao nedostatak znanja o dijagnozi.<sup>29</sup>

### 13.3 Procjena stanja bolesnika

Stanje bolesnika procjenjujemo putem sestrinske anamneze. Anamnestičkim podacima procjenjuje se samostalnost, fizička aktivnost, samozbrinjavanje, podnošenje napora, uzimamo podatke o apetitu, elimaciji stolice i urina, kašlju, iskašljavanju, boli, aktivnostima koji utječu na zdravlje i dr. Fizikalnim pregledom mjerimo vitalne funkcije i dobivamo podatke postoje li neka odstupanja. Pregledavaju se gornji i donji ekstremiteti, toraks, abdomen i uočavaju se promjene. Nakon prikupljanja podataka radi se individualni plan zdravstvene njege. Plan uključuje postavljanje sestrinskih dijagnoza, intervencija, ciljeva i evaluacije postignutog. Nakon što smo postavili prioritete, definiraju se ciljevi i planiraju se intervencije. Bitno je istaknuti da se ciljevi postavljaju u suradnji sa bolesnikom i njegovim realnim mogućnostima. Intervencije mogu biti u vidu fizičke pomoći, motiviranja i osiguravanja socijalne pomoći te edukacije.

#### 13.3.1 Sestrinska dijagnoza: smanjeno podnošenje napora

Kod bolesnika sa PH i funkcionalnom klasifikacijom WHO II i više susrećemo se sa sestrinskom dijagnozom - smanjeno podnošenje napora. Prikupljamo podatke o respiratornom statusu, frekvenciji i dubini disanja u mirovanju i pri naporu. Kontrolira se acidobazni status. Potrebno je izmjeriti vitalne funkcije. Podatci o lokomotornom sustavu, prijašnjim bolestima mišića i zglobova, živčanog sustava, prethodnim kirurškim zahvatima vrlo su bitni prilikom procjene. Emocionalno stanje, depresija i nedostatak samopouzdanja mogu utjecati na stupanj podnošenja tjelesnog napora. Pretilost, dugotrajno mirovanje, postojanje boli i starija životna dob neki su od kritičnih čimbenika.

Ciljevi plana zdravstvene njege kod sestrinske dijagnoze: smanjeno podnošenje napora

- 
- Bolesnik će racionalno trošiti energiju tijekom provođenja svakodnevnih aktivnosti
- 
- Bolesnik će bolje podnositi napor, povećati će dnevne aktivnosti
- 
- Bolesnik će očuvati mišićnu snagu i tonus mišićne mase
- 
- Bolesnik će razumjeti svoje stanje, očuvati samopoštovanje i prihvatiti pomoć drugih
-

Neke od intervencija koje primjenjujemo su:

- Prepoznati uzroke umora kod bolesnika
- Primijeniti terapiju kisikom prema pisanoj odredbi liječnika
- Izbjegavati nepotreban napor
- Osigurati pomagala za lakšu mobilizaciju bolesnika
- Izmjeriti puls, krvni tlak i disanje prije, tijekom i 5 minuta nakon tjelesne aktivnosti
- Prekinuti tjelesnu aktivnost u slučaju pojave boli u prsima, stenokardije, dispneje, pada ili porasta krvnog tlaka ili smetenosti
- Poticati bolesnika na aktivnost sukladno njegovim mogućnostima
- Pružiti emocionalnu podršku
- S bolesnikom izraditi plan dnevnih aktivnosti
- Osigurati dovoljno vremena za izvođenje planiranih aktivnosti
- Izraditi plan odmora nakon svakog obroka
- Bolesniku postupno povećavati aktivnosti sukladno njegovoj toleranciji napora
- Mijenjati dnevni plan aktivnosti i odmora sukladno toleranciji napora – razraditi dnevni plan aktivnosti
- Educirati bolesnika i obitelj/skrbnika o važnosti i pravilnom načinu planiranja svakodnevnih aktivnosti
- Ohrabriti obitelj/skrbnika da potiče bolesnika na primjerenu aktivnost i sudjelovanje u aktivnostima samozbrinjavanja <sup>30</sup>

### **13.3.2 Sestrinska dijagnoza: anksioznost**

Suočavanje sa novom dijagnozom nepredvidive kronične bolesti predstavlja izazov za bolesnike, ali i njihovu obitelj. Prednosti plana zdravstvene njege s realnim ciljevima, prilagođen pojedincu omogućuje bolesnicima više samopouzdanja i motivaciju te bolju kvalitetu života i smanjen broj hospitalizacija. Gubitak kontrole nad zdravljem vodi do sestrinske dijagnoze anksioznost. Kroz razgovor procijenjujemo kako se bolesnik suočava sa stresom i anksioznošću. Fizikalnim pregledom potrebno je provjeriti postoje li znaci samoozljeđivanja.

Ciljevi plana zdravstvene njege kod sestrinske dijagnoze : anksioznost

- 
- Bolesnik će moći prepoznati i nabrojiti znakove i čimbenike rizika anksioznosti
- 
- Bolesnik će se pozitivno suočiti s anksioznosti
- 
- Bolesnik će znati opisati smanjenu razinu anksioznosti
- 
- Bolesnik neće ozlijediti sebe ili druge osobe
- 

Neke od intervencije koje primjenjujemo su:

- Stvoriti profesionalan empatijski odnos - bolesniku pokazati razumijevanje njegovih osjećaja
- Stvoriti osjećaj sigurnosti. Biti uz bolesnika kada je to potrebno
- Opažati neverbalne izraze anksioznosti, izvijestiti o njima (smanjena komunikativnost, razdražljivost do agresije...)
- Bolesnika upoznati s okolinom, aktivnostima, osobljem i ostalim pacijentima
- Redovito informirati bolesnika o tretmanu i planiranim postupcima
- Poučiti bolesnika postupcima/procedurama koje će se provoditi
- Koristiti razumljiv jezik pri poučavanju i informiranju bolesnika
- Omogućiti bolesniku da sudjeluje u donošenju odluka
- Potaknuti bolesnika da potraži pomoć od sestre ili bližnjih kada osjeti anksioznost
- Potaknuti bolesnika da prepozna situacije (činitelje) koji potiču anksioznost<sup>30</sup>

### **13.3.3 Sestrinska dijagnoza: visok rizik za oštećenje kože i /ili sluznice**

Prisutnost čimbenika koji mogu uzrokovati oštećenje kože ili sluznice predstavlja sestrinsku dijagnozu: visok rizik za oštećenje kože i /ili sluznice. Prilikom kontinuirane primjene trepostinila putem subkutanog katetera kod velikog broja bolesnika dolazi do poremećaja kože i potkožnog tkiva. Može biti prisutnost crvenila, boli, reakcije na mjestu primjene, infekcije na mjestu primjene, prisutnost krvarenja ili hematoma. Procjenjujemo trenutno stanje kože i sluznice. Prikupljamo podatke o prethodnim oštećenjima kože i sluznice. Kritični čimbenici su smanjena tkivna cirkulacija, infekcija, metaboličke bolesti, trenje i razvlačenje, neadekvatne higijenske navike.

Ciljevi plana zdravstvene njege kod sestrinske dijagnoze: visok rizik za oštećenje tkiva

- 
- Bolesnikova koža neće biti oštećena
- 
- Bolesnikove sluznice neće biti oštećene
- 
- Bolesnik će nabrojati metode održavanja integriteta kože po otpustu
- 
- Obitelj će nabrojati metode održavanja integriteta kože po otpustu
- 

Neke od intervencija koje primjenjujemo su :

- Svakodnevno procjenjivati stanje kože i sluznice
- Poticati unos tekućine na usta
- Provoditi higijenu bolesnika
- Koristiti neutralne sapune prilikom kupanja pacijenta
- Koristiti meki ručnik za upijanje pri sušenju kože – ne trljati kožu
- Primjenjivati kreme i losione za njegu
- Osigurati odjeću bez jakog pritiska
- Primjenjivati preventivne obloge na visokorizičnim mjestima
- Postavljati subkutani kateter sukladno standardiziranim postupcima
- Podučiti bolesnika o važnosti održavanja osobne higijene
- Podučiti bolesnika o prvim znakovima oštećenja kože i/ili sluznice
- Održavati posteljno rublje čistim i bez nabora
- Procjenjivati pritisak i rubove zavoja i obloga
- Osigurati udoban položaj bolesnika u krevetu
- Mijenjati položaj bolesnika sukladno standardiziranom postupku
- Poticati bolesnika na provođenje aktivnih vježbi
- Provoditi pasivne vježbe u krevetu
- Podučiti obitelj mjerama sprečavanja nastanka oštećenja kože i/ili sluznica <sup>33</sup>

## **14. Edukacija bolesnika o primjeni specifične terapije za plućnu arterijsku hipertenziju**

Kako bi spriječili neupućenost i nedostatak znanja i vještina, svakog bolesnika i obitelj medicinske sestre/tehničari u suradnji sa liječnicima educiraju o dijagnostičkim i terapijskim postupcima. Edukacija o primjeni terapije kompleksna je te zahtjeva pozornost i suradnju. Uključivanje obitelji ključno je kako bi se bolesnicima pružila podrška, ali i zbog pridržavanja uputstava u svojim domovima. Nakon što je dijagnosticirana PAH, bolesnike se educira o stanju bolesti, prognozi i napredovanju bolesti. Potrebno je opisati mogućnosti liječenja kao i nuspojave lijekova, kako bi bolesnici bili upućeni i mogli donositi odluke vezane uz tijek liječenja. Bolesnike se educira kako prepoznati simptome pogoršanja, nuspojave i kada pravovremeno obavijestiti medicinsko osoblje. Terapija za PAH nije dostupna u lokalnim ljekarnama. Zbog relativno rijetke primjene nekih, složenosti primjene lijekova i doziranja ali i cijene lijekova, u RH se glavni centar za PH nalazi u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“. Cilj multidisciplinarnog tima je pripremiti bolesnika kako bi po otpustu kući imao dovoljno znanja i vještina da provodi naučene vježbe disanja, primjenu lijekova i oksigenoterapije te da zna prepoznati komplikacije.<sup>28</sup>

Specifična terapija za PAH uvodi se u stručnim centrima za PH. Potrebno je izmjeriti vitalne funkcije i arterijsko zasićenja krvi kisikom putem pulslog oksimetra prije aplikacije te 2 h nakon aplikacije lijeka, u periodu uvođenja nove terapije za PAH. Također, kod većine lijekova se prvo kreće s manjom dozom koja se postupno povećava ovisno o tome kako bolesnik podnosi novi lijek.

Kao što je navedeno u odlomku 7.2. specifične terapije za PAH, blokatori kalcijevih kanala, stimulatori gvanilat ciklaze, antagonisti IP prostaciklinskih receptora, inhibitori fosfodiesteraze tip 5 i antagonisti receptora endotelina su u oralnom obliku dok se analozi prostaciklina mogu primjenjivati u intravenskom, inhalacijskom i subkutanom obliku. Njihova primjena je nova za bolesnike stoga je potrebna specifična edukacija jer bolesnici sa subkutanom kateterima ili inhalatorima odlaze kući i sami primjenjuju terapiju.

## 14.1 Iloprost

Analog prostaciklina, Iloprost, primjenjuje se putem inhalacije kroz ultrazvučni inhalator. Kreće se sa početnom dozom od 2,5 mikrograma koja se povećava na 5 mikrograma ukoliko bolesnik dobro tolerira primjenu lijeka. Pakiranje lijeka je u ampulama te se propisana doza mora sterilnom štrcaljkom prenjeti u inhalator. Mjere se vitalne funkcije prije i pola sata nakon inhalacije lijeka. Bolesnike je potrebno upozoriti da se prostorija u kojoj se inhalira treba prozračiti. Svakako je potrebno napomenuti da se preskočena doza ne uzima duplo. Iloprost se može primjenjivati i intravenskim putem, no taj oblik primjene ne primjenjujemo u RH.<sup>29</sup>

## 14.2 Trepostinil

Trepostinil se može primjenjivati subkutano, inhalacijski i intravenski, no najčešći je oblik primjene subkutani. U Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“ primjenjujemo ga kontinuirano putem subkutanog katetera i infuzijske pumpe. Intravenski se može davati bolesnicima koji ne podnose subkutanu primjenu. Lijek stoji u hladnjaku na temperaturi 2-8° C. Prije korištenja lijek treba biti na sobnoj temperaturi. Postavljanje subkutanog katetera vrše educirani članovi tima uključujući liječnika i medicinsku sestru, poštivajući sve standardizirane postupke. Pripremljenu štrcaljku sa lijekom potrebno je namjestiti u infuzijsku pumpu, proprati subkutani kateter prije spajanja, kako zrak ne bi ostao u kateteru i kako pumpa nebi potisnula veću količinu lijeka od dozvoljene. Potom liječnik namješta dozu koja je prethodno izračunata prema težini bolesnika i shemi postupnog povećavanja doze.

Nakon pripreme lijeka, određuje se ubodno mjesto. Ubodna mjesta mogu biti u području abdomena, bedara, nadlaktica, donjeg dijela leđa i gornjih dijelova gluteusa. Izbjegavamo prethodno mjesto aplikacije, ožiljkasto tkivo, a prostor oko pupka (ubodno mjesto mora biti udaljeno barem 2.5 cm). Primjena lijeka može biti bez lokalnih nuspojava, no ukoliko dođe do crvenila i bolnosti na području ubodnog mjesta, bol se tretira lokalno stavljanjem medicinskih flastera sa lidokainom, oblozima te analgeticima. U odlomku 13.3.3 navedeni su postupci prevencije oštećenja kože. Ukoliko bol ne prolazi, nastaju modrice krvarenje, osip ili infekcija na mjestu ubodnog mjesta, glavobolja ili značajna sistemska hipotenzija liječnici razmišljaju o eventualnom smanjivanju doze ili potpunom prekidu liječenja trepostinilom.<sup>29</sup>

Slika 5. Prikaz ubodnog mjesta bez lokalne reakcije



Slika 6. Prikaz ekstremiteta sa lokalnom reakcijom na trepostinil





U istraživanju provedenom u SAD-u sudjelovale su medicinske sestre iz 18 velikih centara za PH i putem intervjua davale odgovore na pitanja. Nakon toga elektronskim istraživanjem sudjelovali su liječnici i medicinske sestre koji su članovi Udruženja plućne hipertenzije (PHA) te 600 farmaceuta i medicinskih sestara koji su bili u bazi podataka. Istraživanje je provedeno od veljače 2009.godine. Rezultati su pokazali da je 68 % ispitanika imalo ozbiljnih problema kod primjene lijeka. Pogrešna količina lijeka koja se programira u pumpi te pogreške u proračunu doze kao i zamjena lijeka bila je evidentirana. Pogreške su se događale jer su kazete u kojima su pohranjeni epoprostenol i treprostinil imale identičan izgled. Nedostatak poznavanja infuzijskih pumpi te složeno doziranje na temelju težine neke su od uzroka pogreški. Neke su pogreške rezultirale minimalnim ili nikakvim simptomima, ali 28 (29%) je prijavilo pogreške koje su dovele do ozbiljnog štetnog događaja, uključujući 9 smrtnih slučajeva. Najčešće prijavljena greška, koju je opisao 31 ispitanik, uključivala je ispiranje linije katetera lijekom. Nenamjerno zaustavljanje pumpe opisalo je 24 ispitanika. U SAD-u su donesene mnoge promjene u centrima za PH kako bi se izbjegli ovakvi ishodi.<sup>34</sup>

U Klinici za plućne bolesti "Jordanovac " uz edukaciju bolesnika, educira se i jedan član obitelji. Bolesnik dobiva dvije prijenosne infuzijske pumpe za kući i sav dodatni potrošni materijal koji mu je potreban te pisana uputstva za korištenje. Kod primjene trepostinila važno je paziti na sigurnost bolesnika. Prije otpusta bolesnik mora demonstrirati korištenje pumpe, kao i promjenu ubodnog mjesta i zamjenu lijeka. Da bi se spriječile moguće pogreške bolesnicima se savjetuje da u slučaju pitanja ili nedoumica kontaktiraju dežurni telefon na koji mogu dobiti informacije u slučaju pojave alarma na infuzijskoj pumpi ili nekih drugih komplikacija.<sup>29</sup>

## **15. Praćenje bolesnika oboljelih od plućne arterijske hipertenzije**

Praćenje bolesnika je trajan proces i započinje dijagnozom PAH-a, a prva kontrola je obično mjesec dana po uvođenju ili promjeni lijeka. Praćenje bolesnika uključuje i kontrolu pravilnog uzimanje peroralne terapije i korištenje subkutanih infuzijskih pumpi ili inhalatora. U suradnji sa liječnicima potrebno je dogovoriti dijagnostičke pretrage za praćenje bolesti koje bolesnik treba napraviti na toj viziti. Osim fizikalnog pregleda i mjerenja vitalnih funkcija, svakih 3 do 6 mjeseci treba učiniti kontrolu laboratorijskih nalaza (uključujući i proBNP), plućne funkcije i 6MWT dok se UZV srca obično radi jednom godišnje, a ranije u slučaju pogoršanja. Prilikom dolaska bolesnika u stručne centre na zakazane termine pregleda, rješavaju se i eventualne prepreke i problemi oko narudžbe, isporuke i transporta lijekova. Bolesnici ponekad imaju pitanja o načinu putovanja u samoj RH (jer dolaze u Centar iz različitih dijelova zemlje) ali i mogućnostima putovanja van zemlje. Generalno, ukoliko im je parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi  $<60$  mmHg, moraju biti na oksigenoterapiji za vrijeme putovanja, a osobito tijekom leta avionom ili pri boravku na nadmorskim visinama 1500-2000 m, dok se odlazak na veće nadmorske visine uopće ne preporuča. Uz liječničku procjenu stanja bolesti, procjenjuje se i opće fizičko ali i psihološko stanje bolesnika. Potrebno je bolesnike uputiti u grupe podrške, gdje mogu upoznati osobe sa istom dijagnozom i podijeliti iskustva i savjete te dobiti psihosocijalnu podršku. Kako bolest napreduje mijenja se i životni stil stoga je, uz psihološku i socijalnu podršku, potrebno planirati i pripremati bolesnika za eventualnu transplantaciju pluća, ali i mogućnosti palijativne zdravstvene skrbi, odnosno postupke s kojima se bolesnici susreću kada se bliže kraju života.

## **16. Zaključak**

Medicinske sestre i tehničari u tijeku dijagnosticiranja ove kronične bolesti surađuju sa liječnicima u koordinaciji pretraga, obavještavajući bolesnike o redoslijedu potrebnih dijagnostičkih postupaka prema smjernicama. U procesu liječenja poveznica su između bolesnika i liječnika. Educiraju bolesnike i obitelji o primjeni lijekova, oksigenoterapiji, fizičkoj aktivnosti, redovitim kontrolama i zdravstvenoj skrbi. Pružaju psihološku podršku i zajedno sa liječnicima izvor su informacija o tome kako poboljšati kvalitetu života bolesnika s kroničnom neizlječivom progresivnom bolesti.

## 17. Literatura:

- 1) Barst RJ. Pulmonary hypertension: Past, present and future, *Ann Thorac Med.* 2008 Jan-Mar;3(1):1–4
- 2) Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: A look back, *Journal of the American College of Cardiology* Volume 43, Issue 12, Supplement, 16 June 2004, Pages S2-S4
- 3) Galié N. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 1, 1 January 2016, Pages 67–119  
Dostupno na <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- 4) Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(1 Suppl):S3-9
- 5) About PH - Pulmonary Hypertension Association official website Dostupno na : <https://phassociation.org/>
- 6) Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension , *Journal of the American College of Cardiology* 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):5S-12S
- 7) Simonneau G, Robbins M, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009
- 8) Galiè N, McLaughlin VV, Lewis J. Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension, *European Respiratory Journal* 2019; Published online 2019 Jan 24
- 9) Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension, *European Respiratory Journal* 2019 53: 1801913
- 10) Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S, An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension, *European Respiratory Journal.* 2007 Jul;30(1):104-9

- 11) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry, *J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):1023-30
- 12) Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS, 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
- 13) Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012 Sep;40(3):596-603
- 14) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry, *Ann Intern Med*. 1991 Sep 1;115(5):343-9
- 15) Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H, Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan, *Life Sci*. 2014 Nov 24;118(2):414-9. doi: 10.1016/j.lfs.2014.01.077
- 16) Guignabert C, Dorfmuller P. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 551–559
- 17) Strange G, Gabbay E, Kermeen F. et al. Time from Symptoms to Definitive Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: The delay study, *Pulm Circ*. 2013 Jan-Mar; 3(1): 89–94
- 18) Rich JD, Rich S. Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension, *Circulation*. 2014;130:1820–1830
- 19) Rubin LJ, Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest*. 2004 Jul;126(1 Suppl):7S-10S
- 20) 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; 107: 216–223
- 21) McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based

Clinical Practice Guidelines, Chest Volume 126, Issue 1, Supplement, July 2004, Pages 14S-34S

22) Aluja Jaramillo, Gutierrez FR, Díaz Telli FG, Yevenes Aravena, Javidan-Nejad, Bhalla S, Approach to Pulmonary Hypertension: From CT to Clinical Diagnosis, RadioGraphics Vol. 38, No. 2

23) Howard LS, Grapsa J, Dawson D, Bellamy M, Chambers JB, Masani ND, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. Eur Respir Rev 2012; 125: 239–248

24) Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Circulation. 2006 Oct 3;114(14):1482-9

25) Seferian A, Simonneau G. Therapies for pulmonary arterial hypertension: where are we today, where do we go tomorrow? European Respiratory Review 2013 22: 217-226;

6) Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. Eur Respir J. 2014 Jun;43(6):1691-7

27) Archer CC, Nursing Care of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension, Researchgate December 2011, DOI: 10.1007/978-0-387-87429-6\_111

28) Stewart T, Burks M, Nolley SH, Hill W, Houston T, Kennedy K, Traiger G. Collaborative Care: A Defining Characteristic for a Pulmonary Hypertension Center, Pulmonary Therapy volume 3, pages93–111(2017)

29) Kovač Z, Zdravstvena njega bolesnika sa plućnom hipertenzijom, Zdravstveno Veleučilište 2017.

30) Šepec S, i sur. Sestrinske dijagnoze 1. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih sestara; 2011.

31) Doyle-Cox C, Nicholson G, Stewart T, Gin-Sing W, Current organization of specialist pulmonary hypertension clinics: results of an international survey. Pulmonary Circulation, 01 Apr 2019, 9(2):2045894019855611

32) Kroezen M, Van Dijk L, Groenewegen PP, Francke AL. Nurse prescribing of medicines in Western European and Anglo-Saxon countries: a systematic review of the literature. BMC Health Serv Res. 2011 May 27;11:127

33) Kadović M., i sur. Sestrinske dijagnoze 2. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih sestara; 2013.

34) Kingman MS, Tankersley MA, Lombardi S, Spence S, Torres F, Chin, KS et al. Prostacyclin administration errors in pulmonary arterial hypertension patients admitted to hospitals in the United States: a national survey, J Heart Lung Transplant. 2010 Aug; 29(8): 841–846.

## **18. Zahvala**

Veliku zahvalnost dugujem mentorici doc.dr.sc. Mateji Janković Makek na svim stručnim savjetima i nesebičnom dijeljenju znanja koje mi je uvelike pomoglo pri izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mag. med. tech. Tanji Zovko i bacc. med. tech. Ani Živkušić na podršci od samog početka studija i rješavanju svakog problema na koji sam nailazila.

Hvala mojem zaručniku, i obitelji na svim riječima ohrabrenja tijekom cjelokupnog školovanja. Sa vama je svaki uspjeh poseban.

Hvala mojim prijateljima, a posebno mag. med. tech. Ivani Lalić koja je prijateljskim savjetima olakšala svaki izazov.

## 19. Životopis

Rođena sam 14. kolovoza 1990. godine u Zagrebu, Republika Hrvatska. Srednju Školu za medicinske sestre "Mlinarska" pohađala sam od 2005. do 2009. godine. Završila sam ju sa odličnim uspjehom te sam bila oslobođena polaganja dijelova završnog ispita. Stekla sam naziv medicinska sestra / tehničar.

Preddiplomski redovni Stručni studij sestrinstva na Zdravstvenom Veleučilištu u Zagrebu, Republika Hrvatska upisala sam 2009. godine. Tijekom preddiplomskog studija bila sam član Studentskog zbora te sam imala prilike sa kolegama pod mentorstvom dipl. med. techn, prof. Vesne Turuk sudjelovati na XII. konferenciji medicinskih sestara i tehničara na temu „Izazovi suvremenog sestrinstva" u Opatiji. Studij sestrinstva završila sam 2014. godine i stekla naziv prvostupnica (baccalaureus) sestrinstva. Stručno osposobljavanje provodila sam na KBC-u Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, kirurški šok. Tijekom stručnog osposobljavanja završila sam tečaj instrumentiranja pod vodstvom dipl. med. techn. Slavice Berić na KBC-u Zagreb. Na kraju pripravničkog staža imala sam priliku predstavljati svoju generaciju prezentacijom na završnoj svečanosti. Stručni ispit položila sam sa odličnim uspjehom.

Kao prvostupnica sestrinstva 2014. godine svoje radno iskustvo započinjem na KBC-u Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Kabinet za funkcijsku dijagnostiku respiracijskog sustava. Od iste godine postajem vanjski suradnik u nastavi opće zdravstvene njege na Učilištu za obrazovanje odraslih "Magistra". Na odjel za respiracijsku insuficijenciju, bolesti plućne cirkulacije i transplantaciju pluća dolazim 2015. godine te sudjelujem na domaćim i europskim kongresima kao aktivni i pasivni predavač. Od 2016. godine postajem član tima za klinička ispitivanja. U lipnju 2018. pohađala sam Mentoring Summer School, Birmingham (Ujedinjeno Kraljevstvo) u organizaciji Interstitial Lung Diseases Interdisciplinary Network ILD INN i stekla dodatna znanja u mentoriranju sudionika programa. Diplomski redovni studij sestrinstva na Sveučilištu u Zagrebu, Medicinski fakultet upisala sam 2018. godine. Član sam Hrvatskog torakalnog društva i Udruge Jedra.