

Plućna hipertenzija

Butorac, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:105:908053>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2020-11-25**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Anja Butorac

Plućna hipertenzija

Diplomski rad



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za pulmologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Nevena Tudorića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

POPIS KRATICA

SMV – srčani minutni volumen

PH – plućna hipertenzija

PASP – sistolički tlak plućne arterije (eng. pulmonary arterial systolic pressure)

mPAP – prosječni tlak plućne arterije (eng. mean pulmonary arterial pressure)

PWP – zaglavni tlak (eng. pulmonary wedge pressure)

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

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

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

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

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

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

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

hsTn – visoko osjetljiv troponin (eng. high sensitivity troponin)

EKG – elektrokardiogram

TTE – transtorakalna ehokardiografija (eng. transthoracic echocardiogram)

RAP – tlak u desnom atriju (eng. right atrial pressure)

PRV – brzina pulmonalne regurgitacija (eng. pulmonary regurgitation velocity)

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

CT – kompjuterizirana tomografija (eng. computerised tomography)

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

HRCT – kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (eng. high-resolution computerised tomography)

MR – magnetska rezonanca (eng. magnetic resonance imaging)

CMRI – kardiovaskularna magnetska rezonanca (eng. cardiac magnetic resonance imaging)

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

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

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

FDA – Američka administracija za hranu i lijekove (eng. Food and Drug Administration)

PEA – plućna endarterektomija (eng. pulmonary endarterectomy)

ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. angiotensin-converting enzyme)

Sadržaj

Sažetak	
Summary	
1. Uvod	1
2. Povijest.....	2
3. Definicija i klasifikacija	3
4. Epidemiologija.....	6
5. Patogeneza	9
5.1. Patogeneza plućne arterijske hipertenzije	9
5.2. Patogeneza plućne hipertenzije kod kronične tromboembolijske bolesti	10
5.3. Patogeneza plućne hipertenzije nastale zbog bolesti lijevog srca	11
6. Klinička slika.....	13
7. Dijagnostika.....	16
7.1 Anamneza i fizikalni pregled	16
7.2. Laboratorijske pretrage	18
7.3 Ostali testovi	18
7.4. Elektrokardiogram	18
7.5. Slikovne dijagnostičke metode	19
7.5.1. Ultrazvuk	19
7.5.2 Kompjutorizirana tomografija	20
7.5.3 Magnetska rezonanca	21
7.5.4 Ventilacijsko/perfuzijska scintigrafija	21
7.6 Kateterizacija srca	22
8. Liječenje	23
9. Zahvale	26
10. Literatura	27
11. Životopis	30

Sažetak

Plućna hipertenzija

Anja Butorac

Plućna hipertenzija (eng. pulmonary hypertension, PH) je stanje povišenog tlaka u plućnoj cirkulaciji. PH nastaje kao komplikacija brojnih patoloških stanja i to raznim mehanizmima. Prema patogenezi nastanka Svjetska Zdravstvena Organizacija podijelila je bolest u pet grupa: plućna arterijska hipertenzija (PAH), plućna hipertenzija povezana s bolesti lijevog srca, plućna hipertenzija povezana s hipoksijom, plućna hipertenzija nakon tromboembolijske bolesti (CTEPH) i plućna hipertenzija nepoznata ili multifaktorskog mehanizma djelovanja. Klinička slika ovisi o primarnoj bolesti u podlozi te o progresiji same plućne hipertenzije. Prvi simptom koji pacijenti primjete je progresivna dispneja. Kod pacijenata s PH zbog bolesti lijevog srca mogu se pojaviti znakovi zatajenja lijevog srca. Kod pacijenata s plućnom hipertenzijom iz ostalih skupine javljaju se simptomi zatajenja desnog srca. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, fizikalnog pregleda i rezultata pretraga. Obrada obuhvaća laboratorijske nalaze, elektrokradigrafiju, CT, MR, scintigrafiju, kateterizaciju desnog srca i ostalo. Liječenje je simptomatsko, samo kod plućne hipertenzije zbog tromboembolijske bolesti je moguće djelovati na uzrok bolesti. Kod takvih pacijenata terapija zlatnog standarda je plućna endarterektomija, a kod pacijenata koji nisu kandidati za taj zahvat može se raditi balon angioplastika plućne arterije. Kod bolesnika s drugim oblicima plućne hipertenzije odobreno je pet kategorija lijekova za snižavanje tlaka u plućnoj cirkulaciji

ključne riječi: plućna hipertenzija, CTEPH, dispneja, plućna endarterektomija

Summary

Pulmonary hypertension

Anja Butorac

Pulmonary hypertension is a state of increased blood pressure in pulmonary circulation. PH occurs in many different etiopathogenic ways and is a complication of many different pathological states. The World Health Organization has classified PH into five different categories based on their pathogenesis: pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension associated with left heart disease, pulmonary hypertension associated with hypoxia, thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and pulmonary hypertension of unknown origin or due to multifactorial causes. The clinical presentation varies according to the primary cause and disease progression. The first symptom is progressive dyspnea. In patients with pulmonary hypertension associated with left heart disease there can be signs of left heart failure. In other types of PH there can be signs of right heart failure. The clinical diagnosis can be established based on medical history, physical examination, and the results of various diagnostic tests. These include laboratory findings, EKG, CT, MRI, scintigraphy, right heart catheterization, and others. Treatment is symptomatic, only thromboembolic pulmonary hypertension can be treated etiologically. The gold standard for treating such patients is pulmonary endarterectomy, and patients who don't meet the criteria for the procedure can have a pulmonary artery balloon angioplasty performed instead. Other types of pulmonary hypertension are treated with drugs from five different categories for lowering pulmonary blood pressure.

key words: pulmonary hypertension, CTEPH, dyspnea, pulmonary endarterectomy

1. Uvod

Pluća su organ s dvostrukom opskrbom krvi: nutritivnom i funkcionalnom. U nutritivnoj cirkulaciji bronhijalnim arterijama oksigenirana krv dolazi do plućnog parenhima i pleure. U funkcionalnoj cirkulaciji deoksigenirana krv iz desne klijetke putuje plućnom arterijom prema prema plućima. Plućna arterija dijeli se na lijevi i desni ogranak za lijevo i desno plućno krilo, a oni se kasnije dijele na ogranke koji prate bronhe. Završni ogranci plućne arterije tvore gustu kapilarnu mrežu u zidu alveole. Ta kapilarna mreža sastavni je dio respiracijske membrane na kojoj se vrši fiziološka izmjena plinova kisika i ugljikova dioksida te se venska krv iz plućne arterije oksigenira i takva vraća plućnim venama u lijevu srčanu pretklijetku ^[1]. Taj dio krvotoka se, osim plućna cirkulacija ili plućni krvotok, naziva i mali krvotok.

Ukupni volumen krvi koji u minuti prođe plućnim krvotokom jednak je volumenu u minuti u sistemnom krvotoku (srčani minutni volumen, SMV). Krv u plućnim arterijama teče na mahove, a tlakovi u plućnoj cirkulaciji su manji nego oni u sistemnoj. Fiziološki se u plućnoj cirkulaciji nalazi 9% ukupne količine krvi ^[2].

Tablica 1. Usporedba tlakova sisteme i plućne cirkulacije

Krvna žila	Sistolički tlak	Dijastolički tlak	Srednji arterijski tlak	Srednji kapilarni tlak
Aorta	16,0 kPa	10,5 kPa	13,0 kPa	2,3 kPa
Plućna arterija	3,3 kPa	1,1 kPa	2,1 kPa	0,9 kPa

Krvni tlak je sila kojom krv djeluje na jedinicu površine žilne stijenke [2]. Može biti izražen u centimetrima vode (cm H₂O), milimetrima žive (mm Hg) ili paskalima (Pa). Ove jedinice se preračunavaju na način da je 1 milimetar žive jednak 1,36 centimetara vode i 133,322 paskala [3].

2. Povijest

Veza između patologije plućne vaskulature i respiratorne insuficijencije predviđena je puno prije nego što je postalo moguće mjeriti tlakove u plućnoj cirkulaciji ili, općenito, dokazati ju na neki drugi način. Ernst von Romberg je 1891. godine obdukcijom pokušavao utvrditi uzrok smrti mlade žene te je opisao promjene na plućnim krvnim žilama za koje nije imao objašnjenje. Nazvao ih je plućnom vaskularnom sklerozom i taj trenutak smatra se prvim korakom na putu do današnjeg shvaćanja plućne hipertenzije. Desetljeće nakon toga Abel Ayerza uočava povezanost između kronično prisutne cijanoze, dispneje i policitemije te taj trijas simptoma po njemu dobiva ime Ayerzina bolest. Arrillaga je pak 1913. godine zaključio da je Ayerzina bolest posljedica sifilitičnog arteritisa koji zahvaća pulmonalne arterije, a dvadestak godina kasnije Oscar Benner je, proučavajući dotad objavljene rezultate i uspoređujući ih sa vlastitim istraživanjima, zaključio da su simptomi Ayerzine bolesti zapravo simptomi srčanog zatajenja koje nastaje kao posljedica plućne bolesti. Ipak, trebalo je proći još pola stoljeća da se u objašnjenje uvede uzročno-posljedična veza između patologije plućne cirkulacije i hipertrofije desne srčane klijetke [4].

3. Definicija i klasifikacija

Plućna hipertenzija definirana je kontinuirano povišenim sistoličkim tlakom u plućnoj arteriji (eng. pulmonary arterial systolic pressure, PASP) većim od 30 mm Hg, srednjim tlakom u plućnoj arteriji (eng. mean pulmonary arterial pressure, mPAP) većim od 25 mm Hg, zaglavnim tlakom (eng. pulmonary wedge pressure, PWP) manjim od 15 mm Hg, odnosno plućnim vaskularnim otporom (eng. *Pulmonary vascular resistance, PVR*) većim od 3 Woodove jedinice. 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 ^[5]. Plućna hipertenzija javlja se kao posljedica raznih patoloških stanja koja ne moraju uvijek biti povezana s bolestima pluća. Riječ je o teškoj, kroničnoj, progresivnoj bolesti loše prognoze.

Tablica 2. Kriteriji za dijagnozu plućne hipertenzije

Hemodinamske osnove za dijagnozu plućne hipertenzije
<ul style="list-style-type: none">• PASP \geq 30 mm Hg• mPAP \geq 25 mm Hg u mirovanju• mPAP \geq 30 mm Hg pri naporu• PCWP < 25 mm Hg• PVR \geq 3 Woodove jedinice

Dugi niz godina prihvaćena je podjela predstavljena na sastanku Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) u Ženevi iz 1973. godine prema kojoj se razlikuju dva

osnovna pojma: plućna hipertenzija nepoznata uzroka, odnosno primarna plućna hipertenzija i plućna hipertenzija poznata uzroka, odnosno sekundarna plućna hipertenzija [6] [7].

Međutim, 1998. godine u Evionu je održan Drugi svjetski simpozij o plućnoj hipertenziji na kojem je predstavljena nova klasifikacija koja je temeljena na patofiziološkom procesu nastanka plućne hipertenzije i nudi detaljniji i sistematičniji pregled bolesti koje mogu dovesti do plućne hipertenzije. Kroz godine, ova je klasifikacija doživjela neke izmjene i dodatke, ali je i temelj modernih promišljanja o plućnoj hipertenziji [8].

Konačno, 2008. godine, na Četvrtom svjetskom simpoziju o plućnoj hipertenziji održanom u Dana Pointu dogovorena je klinička klasifikacija u pet skupina; plućnu arterijsku hipertenziju (eng. pulmonary arterial hypertension, PAH), plućnu hipertenziju zbog bolesti lijevog srca, plućnu hipertenziju zbog bolesti pluća ili hipoksije, kroničnu tromboembolijsku plućnu hipertenziju (eng. chronic thromboembolic pulmonary hypertension CTEPH), te plućnu hipertenziju nejasnog mehanizma nastanka. Detaljna klasifikacija iz Dana Pointa prikazana je u Tablici 3 [7].

Od 1998. godine, svakih pet godina, Svjetska zdravstvena organizacija održava Svjetski simpozij o plućnoj hipertenziji. Posljednji u nizu, šesti, održan je u Nici 2018. godine [9].

Tablica 3. Klasifikacija plućne hipertenzije prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji [10]

<p>1. Plućna arterijska hipertenzija</p> <ul style="list-style-type: none"> • idiopatska • nasljedna <ul style="list-style-type: none"> – povezana s BMPR2 – povezana s ALK1 – nepoznata uzroka • inducirana lijekovima ili toksinima • plućna hipertenzija udružena s <ul style="list-style-type: none"> – bolestima vezivnih tkiva – HIV-infekcijom – portalnom hipertenzijom – prirođenom srčanom greškom – shistosomijazom – kroničnom hemolitičkom anemijom • perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi
<p>2. Plućna hipertenzija uzrokovana bolestima lijevog srca</p> <ul style="list-style-type: none"> • kod sistoličke disfunkcije • kod dijastoličke disfunkcije • kod bolesti srčanih zalistaka
<p>3. Plućna hipertenzija zbog bolesti pluća odnosno hipoksije</p> <ul style="list-style-type: none"> • kod kronične opstruktivne plućne bolesti • kod intersticijske bolesti pluća • kod ostalih plućnih bolesti mješovitog restriktivnog i opstruktivnog karaktera • kod poremećaja disanja u snu • kod poremećaja hipoventilacije alveola • kod kronične izloženosti visini • kod razvojnih poremećaja
<p>4. Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija</p>
<p>5. Plućna hipertenzija nejasna ili višefaktorskog mehanizma nastanka</p> <ul style="list-style-type: none"> • kod hematološke bolesti: mijeloproliferativni poremećaji, splenektomija • kod sustavnih poremećaja: sarkoidoza, plućna histiocitoza Langerhansovih stanica, limfangioleiomiomatoza, neurofibromatoza, vaskulitis • kod metaboličkih poremećaja: bolest pohrane glikogena, Gauchiova bolest, hipertireoza i hipotireoza • ostala stanja: opstrukcija tumorom, fibrozirajući medijastinitis, kronično bubrežno zatajenje na dijalizi

4. Epidemiologija

Epidemiološke podatke o plućnoj hipertenziji nezahvalno je prikupljati i tumačiti s obzirom na njene karakteristike. Važno je imati na umu da je riječ o stanju koje se češće javlja kao komplikacija drugih bolesti nego kao izolirana pojava. Također primarna hipertenzija je bez specifičnih simptoma te se često ne dijagnosticira na samom početku svoga razvoja ^[11], a zbog toga su i podatci o prevalenciji podcijenjeni. Između pojave simptoma bolesti i dijagnoze plućne hipertenzije prolazi u prosjeku 18-32 mjeseca, a kod petine oboljelih simptomi traju duže od dvije godine ^[5]. Podatci o ukupnoj prevalenciji plućne hipertenzije nisu jedinstveni, no oni procijenjeni navode 97 slučajeva na 1 000 000 stanovnika ^[11]. Neki registri navode da je kao uzrok smrti potvrđena kod 6.5 na 100 000 ljudi a kao uzrok hospitalizacija kod 131 na 100 000 ^[12].

Prevalencija plućne arterijske hipertenzije je 15 do 52 slučajeva na milijun stanovnika u općoj populaciji, zbog čega se može ubrojiti u rijetke bolesti ^[12]. Rijetke bolesti su, prema definiciji, bolesti koje se javljaju na manje od 5 slučajeva na 10 000 stanovnika ^[15]. Od ukupnog broja slučajeva plućne arterijske hipertenzije (grupa 1), 50% spada u prve tri podskupine iz klasifikacije SZO: idiopatska plućna arterijska hipertenzija (eng. idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH), nasljedni PAH, PAH induciran lijekovima i toksinima ^[12]. Usporedba novih podataka sa onima iz razdoblja od 1981. do 1985. pokazuje da se prevalencija plućne hipertenzije, u zadnjih trideset godina, značajno promijenila. Prosječna dob bolesnika je između 45. i 65. godine života, što je znatno više u odnosu na prijašnje podatke. Objašnjenje za povećanje prosječne dobi bolesnika je u povećanoj općoj svijesti o plućnoj hipertenziji kao i u napretku u dijagnostici bolesti, što

rezultira sve ranijim otkrivanjem plućne hipertenzije, u trenutku kad bolest još nije napredovala i kada su terapijske mogućnosti bolje ^[5].

Žene češće oboljevaju od plućne hipertenzije, a omjer broja oboljelih žena i broja oboljelih muškaraca se također promijenio u usporedbi s podacima otprije tridesetak godina, na način da je ženska populacija sad još zastupljenja. Još nije razjašnjen razlog ove promjene u epidemiologiji ^[5].

Bolesti srca i krvnih žila su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u razvijenim zemljama, pa je plućna hipertenzija povezana s bolestima lijevog srca, odnosno grupa 2 prema klasifikaciji SZO, očekivano najčešća vrsta plućne hipertenzije ^[12]. Ona obuhvaća otprilike 75% slučajeva plućne hipertenzije ^[13]. Simptomi plućne hipertenzije javljaju se u 60% bolesnika sa zatajenjem srca sa smanjenom e젝cijskom frakcijom, te kod 70% bolesnika sa zatajenjem srca s očuvnom e젝cijskom frakcijom. Hipertenzija plućne cirkulacije s vremenom se razvije u oko 65% bolesnika s teškom aortalnom stenozom i kod skoro 100 % bolesnika sa simptomatskom bolesti mitralnog zalistka ^[12].

Prema jednom španjolskom registru prevalencija plućne hipertenzije povezane s tromboembolijom je 3,2 slučaja na 1 000 000 stanovnika, a incidencija 0.9 slučajeva na 1 000 000 stanovnika ^[12]. Studije iz Njemačke navode 4 na 1 000 000 stanovnika, a najvišu prevalenciju bilježi Francuska s više od 6 slučajeva na milijun stanovnika. Prema tome PH je rijetka komplikacija tromboembolijske epizode, a kod 75% bolesnika s CTEPH uzrok je bila akutna plućna embolija ^[14].

Osim podataka o ukupnoj prevalenciji, važni su i podatci o incidenciji plućne hipertenzije u populaciji pacijenata oboljelih od bolesti za koje se zna da mogu dovesti do

plućne hipertenzije. S obzirom da je nakon 2008. proširena klasifikacija bolesti, promijenio se i način evidentiranja epidemioloških i prognostičkih podataka. U SAD-u postoji nekoliko suvremenih registara koji sadrže novije podatke i koriste se za praćenje promjena pojavnosti plućne hipertenzije. Registri se razlikuju u podacima koje sadrže: proučavaju li idiopatski, nasljedni ili neki drugi oblik plućne hipertenzije; u kojem vremenskom razdoblju; je li studija provedena kohortno; prati li prevalenciju ili incidenciju ^[5].

5. Patogeneza

Nova klasifikacija plućne hipertenzije iz 2008. godine kao kriterij razlikovanja različitih tipova plućne hipertenzije koristi patofiziološki mehanizam nastanka svakog od tih tipova. Plućna hipertenzija se može javiti kao komplikacija brojnih patoloških stanja i najbolje je zasebno proučavati procese patogeneze kod tih situacija ^[11]. Kod plućnih bolesti PH nastaje zbog vazokonstrukcije ili strukturalnih promjena krvnih žila. Također može nastati zbog zatajivanja lijeve polovice srca, nakon prethodnog povišenja tlaka u plućnim venama, te kod prirođenih srčanih grešaka kod kojih se javlja lijevo-desni pretok krvi i posljedično povećanje protoka krvi u plućnom krvotoku ^[16].

5.1. Patogeneza plućne arterijske hipertenzije

Mehanizmi nastanka PAHa su mnogobrojni, komplicirani i međusobno se preklapaju. Najvažniji uzročnik vazokonstrukcije plućnih arterija je hipoksija. Isti efekt izaziva i acidoza koja se javlja kao posljedica hiperkapnije ^[16]. Krvne žile plućne cirkulacije reagiraju na nedostak kisika obrnuto od krvnih žila sistemske cirkulacije. Naime, dok nedostatak kisika u sistemnim žilama rezultira vazodilatacijom, pri sniženoj koncentraciji kisika u alveolarnom zraku, odnosno pri smanjenom parcijalnom tlaku kisika, mišići oko arteriola se kontrahiraju te se povećava otpor prolasku krvi. Točan mehanizam ove reakcije nije poznat, no pretpostavlja se da je riječ o nekom vazoaktivnom kemijskom posredniku. Ovaj fiziološki mehanizam omogućuje prilagodbu situacijama u kojima dio pluća nije dostatno ventiliran, pa se krvotok usmjerava na područja pluća s očuvanom ventilacijom ^[2].

Vazokonstrikcija nastaje i kao posljedica narušene ravnoteže vazodilatatorskih i vazokonstriktorskih tvari koje fiziološki reguliraju tonus malih plućnih arterija. Kod pacijenata s plućnom hipertenzijom uočena je povišena proizvodnja vazokonstriktorskih tvari: tromboksana, endotelina i serotonina uz istovremeno smanjenje proizvodnje vazodilatatora: prostaciklina, dušikovog oksida i vazoaktivnog intestinalnog peptida. Te tvari osim vazoaktivnog, imaju još neke učinke. Tromboksan potiče proliferaciju trombocita, endotelin potiče proliferaciju glatkih mišića, prostaciklin inhibira proliferaciju glatkih mišića, dušikov oksid također inhibira proliferaciju glatkih mišićnih stanica te inhibira aktivnost trombocita [5].

5.2. Patogeneza plućne hipertenzije kod kronične tromboembolijske bolesti

Plućna hipertenzija može se razviti i kao posljedica strukturnih promjena koje nastaju zbog obliteracije, okluzije ili upale plućnih krvnih žila [17]. CTEPH je podskupina plućne hipertenzije koja se razvija nakon plućne embolije kao rijetka i kasna komplikacija. Embolus može uzrokovati opstrukciju glavne, lobarne ili segmentalne krvne žile, i u tim slučajevima patološke promjene zahvaćaju proksimalne krvne žile plućne cirkulacije [14]. No, za razvoj plućne hipertenzije važna je i posljedična patologija distalnih malih krvnih žila. Plućna embolija uzrokuje redistribuciju protoka u neopstruirane arterije, te se u žilama koje su ostale prohodne, protok krvi pojača, a visok tlak oštećuje endotel krvnih žila. Rezultat oštećenja je disfunkcija endotela obilježena zadebljanjem tunice intime (ekscentričnom fibrozom, fibromuskularnom proliferacijom) i pleksiformnim lezijama, a zahvaćene su arterije promjera 0.1 – 0.5 mm te ponekad i arteriole i venule promjera manjeg od 0.1 mm [14].

Osim plućne cirkulacije, patologija zbivanja kod CTEPH zahvaća i desno srce. Povišen tlak u plućnoj cirkulaciji za desnu klijetku znači veći afterload. U početku se srčani mišić uspješno prilagođava potrebama, ali s vremenom se njegovi mehanizmi prilagodbe iscrpljuju i dolazi do ireverzibilnih promjena - ekscentrične dilatacije desnog ventrikula, smanjenja kontraktilnosti i miokardijalne fibroze. Rezultat brojnih promjena je dijastolička disfunkcija, pri kojoj proširenje klijetke dovodi do povećanja napetosti u srčanoj stijenci što smanjuje perfuziju ali istodobno i povećava potrebe miokarda za kisikom. Nedovoljna perfuzija miokarda dodatno kompromitira kontraktilnost klijetke i pospješuje dilataciju. S vremenom ovaj ciklus dovede do zatajenja desnog srca koji je i vodeći uzrok smrti pacijenata s CTEPHom ^[14].

5.3. Patogeneza plućne hipertenzije nastale zbog bolesti lijevog srca

Ovaj oblik je najčešći i čini otprilike 75% svih slučajeva plućne hipertenzije ^[13]. Drugi naziv za nju je plućna venska hipertenzija, a mehanizam nastanka joj je potpuno različit od prethodno opisanih. Ključni elementi nisu vazokonstrikcija ni opstrukcija krvnih žila, nego je porast tlaka posljedica prepunjenosti venskog bazena. Naime, zbog poremećene funkcije lijevog ventrikula i sistoličke, odnosno dijastoličke disfunkcije, krv zaostaje u plućnim venulama i dovodi do porasta tlaka u plućnoj cirkulaciji ^[7]. Plućna hipertenzija može nastati kao posljedica sistoličke, odnosno dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula, stenoze ili insuficijencije mitralnog ušća, stenoze aortalnog ušća ili smanjene popustljivosti lijevog atrija ^[13]. Značajne razlike između plućne hipertenzije kao posljedice bolesti lijevog srca i ostalih vrsta plućne hipertenzije nisu samo u mehanizmu nastanka, nego i u kriterijima za dijagnostiku i u načinu liječenja. Zato je izrazito važno na vrijeme postaviti

ispravnu dijagnozu, a kako se klinička slika ovog stanja često preklapa sa simptomima karakterističnim za različite bolesti i srca i pluća, to je ponekad i izuzetno teško.

6. Klinička slika

Simptomi plućne hipertenzije su izrazito nespecifični, a to otežava i produljuje vrijeme do postavljanja dijagnoze. Znakovi bolesti, koji se mogu uočiti pregledavajući pacijenta, redovito se mogu pripisati drugim bolestima, pa plućna hipertenzija često nije prva razmatrana dijagnoza. Svakako ju treba uzeti u obzir kada pacijent ima neka od stanja koja mogu progredirati do plućne hipertenzije ili anamnestičke elemente koji na nju mogu upućivati, pogotovo kada se uzme u obzir da je rana dijagnoza među najvažnijim prognostičkim čimbenicima. Bolesti vezivnog tkiva, ciroza jetre, HIV infekcija, srčana bolest, bolest respiratornog sustava (pogotova ona praćena hipoksijom), tromboembolijski incident u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi su faktori koji bi mogli upućivati na plućnu hipertenziju kao ispravnu dijagnozu ^[11]. Bolest se razvija postupno i patofiziološki procesi često počnu godinama prije prezentacije prvih simptoma, što u pravilu odgađa i dijagnosticiranje plućne hipertenzije ^[7].

Nepodnošenje napora je najraniji simptom koji pacijenti osjete, ali također često nije dovoljan da potraže liječničku pomoć ^[18]. Progresivna zaduha prisutna je kod svih pacijenata s plućnom hipertenzijom, i ukoliko nema objašnjenja za zaduhu u nekom komorbilitetu, treba posumnjati na plućnu hipertenziju. Može se javiti i osjećaj opće slabosti s pridruženim omaglicama, sinkopama i bolovima u prsima. Ovi simptomi se razvijaju postupno i s vremenom značajno smanjuju bolesnikovu kvalitetu života.

Progresija bolesti dovodi do zatajenja desnog srca i kod takvih bolesnika fizikalnim pregledom mogu se naći: periferni edemi, distendirane vratne vene, ascites i pozitivan hepatojugularni refleks pri palpaciji jetre, a u nekim slučajevima i centralnom cijanozom i batičastim prstima ^{[11],[7]}. Pri pregledu srca može se, palpacijom, kod pacijenta sa

trikuspidalnom regurgitacijom, osjetiti parasternalno strujenje. Najspecifičniji znak koji se može povezati s plućnom hipertenzijom je naglašena plućna komponenta 2. srčanog tona (S2) ^[11]. Rascjep 2. srčanog tona inače je fiziološka pojava i javlja se zbog promjena tlaka u prsištu uslijed disanja. U inspiriju se stvara negativni tlak u prsištu, pa se povećana količina krvi usiše iz velikih vena u desnu klijetku, te se njegova eejkcija mora produljiti, zbog čega se pulmonalna valva zatvara kasnije. U ekspiriju se događa obrnuto: eejkcija je kraća i pulmonalna valvula se ranije zatvara. Tada je zatvaranje aortalne i pulmonalne valvule gotovo istodobno (ne može se razlikovati ljudskim uhom). Fiksni rascjep 2. srčanog tona se javlja pri povećanom plućnom optoku (npr. pri atrijskom septalnom defektu) ^[30].

Kod plućne venske hipertenzije javljaju se simptomi zatajenja lijevog srca: otežano disanje u ležećem položaju, ortopneja i paroksizmalna noćna dispneja ^[7].

Prema težini simptoma funkcionalna klasifikacija SZO razvrstava pacijente s plućnom hipertenzijom u 4 kategorije ^[24]. Za razliku od SZO klasifikacije po grupama (vidi Tablicu 3) gdje je kao kriterij korištena patogeneza nastanka plućne hipertenzije, u ovoj klasifikaciji uzima se u obzir stanje pacijenta odnosno koliko je bolest naštetila pacijentovoj kvaliteti života. Informacije o pacijentovu stanju su važne zbog planiranja liječenja, te praćenja progresije bolesti i učinka terapije ^[19]. Funkcionalna klasifikacija SZO prikazana je u Tablici 4.

Tablica 4. Funkcionalna klasifikacija plućne hipertenzije Svjetske zdravstvene organizacije [24]

I	Pacijenti s plućnom hipertenzijom ali bez simptoma. Uobičajena tjelesna aktivnost ne uzrokuje zamor, zaduhu, bolove u prsima ni sinkopu
II	Pacijenti kod kojih tjelesna aktivnost blago limitirana. Dobro se osjećaju u mirovanju, no pri većem naporu se javljaju simptomi.
III	Pacijenti s jako ograničenom tjelesnom aktivnosti. Dobro se osjećaju u mirovanju ali mali napori izazivaju simptome.
IV	Svi oblici tjelesne aktivnosti izazivaju simptome. Pacijenti imaju uočljive znakove zatajenja desnog srca. Zaduha i zamor mogu biti prisutni pri mirovanju. Svaki oblik fizičke aktivnosti pojačava nelagodu.

7. Dijagnostika

Planiranje dijagnostičke obrade pacijenata može se provoditi u dva smjera. Pretrage se provode kako bi se ustanovilo ima li pacijent plućnu hipertenziju, dok se bolesnicima s dokazanom plućnom hipertenzijom pretragama pokušava otkriti uzrok nastanka bolesti. Važno je otkriti pravu patogenetsku podlogu bolesti kako bi se odabrala najprimjerenija terapija, a etiološkim liječenjem usporila progresija bolesti [20]. Osim detaljne osobne i obiteljske anamneze te fizikalnog pregleda, u postavljanje dijagnoza koriste se razne laboratorijske pretrage, elektrokardiografija, transtorakalni i transezofagalni ultrazvuk, testovi plućne funkcije, kompjuterizirana tomografija, magnetska rezonanca, ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija, te kao invazivna metoda kateterizacije desnog srca [12].

7.1 Anamneza i fizikalni pregled

Osim na pojavnost nespecifičnih simptoma koji se mogu javiti kod pacijenata (dispneja, netolerancija napora, slabost, omaglica, angina, sinkopa), pri razgovoru s pacijentom treba obratiti pozornost i na podatke iz anamneze koji bi mogli dijagnostičke postupke usmjeriti prema dokaz jedne od skupina iz klasifikacija plućne hipertenzije.

Za bolesti iz grupe 1 klasifikacije SZO, dokazna je povezanost s nekoliko različitih čimbenika. Razne bolesti vezivnog tkiva, infekcija HIVom, korištenje nekih lijekova (dasatinib) i opojnih tvari (amfetamini, kokain) ne smiju se zanemariti ako su prisutni u anamnezi [12]. Shistosomijaza, helmintijaza koja u Hrvatskoj ima rijetku incidenciju [21], česta je infekcija u zemljama u razvoju i kao takva je važan faktor u nastanku plućne hipertenzije [22]. Kod nekih pacijenata moguće je anamnestički doznati da je više članova

obitelji oboljelo ili umrlo od plućne hipertenzije, što pobuđuje sumnju na nasljedni oblik plućne hipertenzije. Za razliku od tih vrsta plućne hipertenzije, kod idiopatske plućne hipertenzije, koja se također ubraja u prvu skupinu klasifikacije SZO, uzrok bolesti je nepoznat. Dijagnoza idiopatske plućne hipertenzije može se potvrditi samo kad su dijagnostičkim metodama isključene ostale vrste plućne hipertenzije.

Razna patološka stanja respiratornog sustava ili čimbenici rizika (pušenja cigareta koje traje duži niz godina, izloženost štetnim tvarima na radnom mjestu ili okolini) mogu se očekivati kod pacijenata s plućnom hipertenzijom nastalom zbog bolesti pluća i hipoksije [12].

Bolesnici s CETPHom mogu imati u anamnezi hiperkoagulabilna stanja, splenektomiju, česte spontane pobačaje u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi i duboku vensku trombozu [12].

Nalaz fizikalnog pregleda ovisit će stupnju uznapređovalosti bolesti i očitovat će se znakovima zatajenja desnog srca (snižena vrijednost arterijskog tlaka, tahikardija, auskultatorno naglašena pocjepanost drugog srčanog tona, edem donjih udova, hepatomegalija i ascites) [12].

Za bolesnike s plućnom hipertenzijom koja je nastala kao posljedica bolesti lijevog srca karakteristični su simptomi i inače povezani sa zatajenjem lijevog srca: dispneja, zamor, bolovi u prsima, ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja i oticanje donjih udova [12].

7.2. Laboratorijske pretrage

Prilikom dijagnostičke obrade pacijenata svakako će biti izvađena kompletna krvna slika i acidobazni status te analizan uzorak urina. Osim tog osnovnog nalaza moguće je provjeriti stanje raznih drugih parametra, iako zasad nijedan nema determinističku važnost. Određuju se vrijednost BNPa (eng. brain natriuretic peptide) , proBNPa i mokraćne kiseline ^[12]. BNP se luči u stanicama srčanog mišićja kao odgovor na povećan tlak ili volumen na kraju dijastole, i zato se koristi kao marker povećanog opterećenja srca. Važan je za diferencijalnu dijagnozu zaduhe. ^[31]. U 95% pacijenata s plućnom hipertenzijom nalaze se povišene vrijednosti visoko osjetljivog troponina (eng. high sensitivity troponin hsTn), a stupanj povišenosti koncentracije hsTn je u pozitivnoj korelaciji sa smrtnošću ^[12].

7.3 Ostali testovi

Od ostalih testova često se izvode testovi opterećenja, testovi plućne funkcije. Ako će anamneza upućivati na oblik PH povezan s autoimunom bolešću ili na nasljedni oblik PH mogu se izvršiti serološke pretrage za autoimune bolesti odnosno genetska testiranja ^[12].

7.4. Elektrokardiogram

Pacijentima sa sumnjom na plućnu hipertenziju treba snimiti 12-kanalni elektrokardiogram (EKG). Mogu se pronaći znakovi bolesti lijevog srca poput hipertrofije lijevog ventrikula i proširenja lijevog atrija, i kod takvih nalaza treba pokušati ustanoviti je li bolest lijevog ventrikula mogući uzrok plućne hipertenzije. U uznapredovalim stadijima plućne hipertenzije ostale etiologije EKG može pokazivati znakove bolesti desnog srca: zakretnje električne osi u desno, hipertrofija desnog ventrikula ^[12]. Hipertrofija desnog srca

na EKGu se vidi kao povišen R zubac u V1,V2, II, III i aVf, te dublji S zubac u I, aVL i V3-V6 [12]. S1Q3T3 ili McGinn White znak, karakterističan je nalaz u EKGu osoba s plućnom embolijom, ali nije prisutan kod svih bolesnika. Kratica označava povećan S zubac u I odvodu, Q zubac i inverziju T vala u III odvodu [32].

7.5. Slikovne dijagnostičke metode

7.5.1. Ultrazvuk

Za dijagnostičku obradu pacijenta s plućnom hipertenzijom najčešće se koristi transtorakalni ultrazvuk (eng. transthoracic echocardiogram, TTE) koji može otkriti promjene na srcu nastale zbog kroničnog opterećenja desnog srca zbog bolesti. Mjerenja koja može izvršiti TTE mogu biti kvantitativna, kvalitativna i funkcionalna. Mogući nalazi su zadebljanje stijekne desnog ventrikula, dilataciju desnog atrija i dilataciju desnog ventrikula. Ponekad je uočljiva i promjena oblika lijevog ventrikula kad povećan tlak u desnom ventrikulu promjeni položaj interventrikularnog septuma te je on izbočen prema lijevom ventrikulu [12]. CW Doppler (eng. continuous wave Doppler) mjeri brzine protoka krvi u različitim fazama srčane akcije i pomoću tako dobivenih parametara može izračunati vrijedosti tlakova PASP i mPAP. Metoda može bilježiti maksimalne brzine protoka krvi pri povratku u desni ventrikul iz plućne arterije (eng. pulmonary regurgitation velocity, PRV) i pri povratku krvi iz desnog ventrikula u desni atrij (eng. tricuspid regurgitation velocity, TRV) [19]. Način na koji se izračunavaju neki parametri pomoću ultrazuka prikazan je u Tablici 5 [12]. TAPSE (eng. tricuspid annular plane systolic excursion) je jedan od parametara koji služi za procjenu sistoličke funkcije desnog ventrikula [19].

Tablica 5. Formule korištene za izračun PASPA i mPAP [12]

Sistolički tlak u plućnoj arteriji PASAP	$PASP = 4 \cdot TRV^2 + RAP$
Srednji tlak u plućnoj arteriji mPAP	$mPAP = 4 \cdot PRV^2 + RAP$

Mogu se detektirati i sistolička ili dijastolička disfunkcija lijevog ventrikula, valvularna disfunkcija i urođena srčana greška koje mogu biti u podlozi drugih oblika plućne hipertenzije [19].

7.5.2 Kompjutorizirana tomografija

Kompjutorizirana tomografija (eng. computed tomography, CT) se može koristiti za procjenu prosječnog promjera plućne arterije (eng. mean pulmonary artery diameter mPAD) pošto se PH može očitovati proširenjem plućne arterije odnosno mPAD-om ≥ 29 mm, no taj test nije dovoljno osjetljiv da bi se koristio za probir kod pacijenata sa suspektom plućnom hipertenzijom [12]. CT visoke rezolucije (eng. high-resolution computed tomography, HRCT) se koristi za prikaz promjena plućnog parenhima koje mogu biti povezane s plućnom hipertenzijom (grupa 3 klasifikacije SZO). Kod pacijenta s CTEPH CT angiografija može prikazati, centralno zasjenjenje poput mliječog stakla, zadebljane plućne alveole i pleuralni izljev. Osim toga, prikazuju se i eventualne promjene na arterijama (slijepe završetke, sinehije i organizirane trombe). Najviše se koristi kod procjene pacijenata kandidata za kirurško liječenje. No i dalje je ventilacijsko/perfuzijska

scintigrafija nezamjenjiva pretraga kod CTEPH, jer bi se izvođenjem samo CT angiografije propustilo 25% slučajeva [12].

7.5.3 Magnetska rezonanca

U novije doba ova pretraga se, kada je dostupna, sve više koristi za procjenu strukture i funkcije srca, jer je preciznija od dvodimenzionalnih pretraga kao što je transtorakalni ultrazvuk. Kardiovaskularna magnetska rezonanca (eng. cardiac magnetic resonance imaging, CMRI) se koristi za procjenu ejectiveske frakcije desne klijetke, otkriva abnormalnosti protoka u plućnoj arteriji te prikazuje arterijsku popustljivost, rastegljivost i prijenos tlaka pulsa. Općenito ima važnu prognostičku ulogu i zato će se vjerojatno koristiti još više [12].

7.5.4 Ventilacijsko/perfuzijska scintigrafija

Scintigrafija je pretraga kojom se snima raspored radioaktivnih izotopa, koji emitiraju zračenje, nakupljenih u organizmu. Ventilacijsko/perfuzijskom scintigrafijom mogu se prikazati dijelovi pluća s kompromitiranom opskrbom kisikom (ventilacija) ili kompromitiranom opskrbom krvi (perfuzija.) Ovo je najvažnija metoda za isključivanje CTEPHa. Ukoliko je rezultat pretrage uredan, CTEPH se može isključiti sa osjetljivosti od 90-100% i sa specifičnosti od 94-100% [29]. Kod plućne embolije ventilacija je očuvana ali je prekinuta perfuzija krvi na području koji opskrbljuje prekinuta arterija. Perfuzijska komponenta ventilacijsko/perfuzijska scintigrafija može dati informacije o ostalim bolestim plućne vaskulature poput sarkoma, vaskulitasa, venookluzivne bolesti ili urođenih malformacija. Ventilacijska komponenta može pomoći dijagnosticirati druga patološka stanja srca i pluća (kronična opstruktivna plućna bolest, upala pluća ili zatajenje srca) [29].

7.6 Kateterizacija srca

Kateterizacija desnog srca (eng. right heart cateterization, RHC) je zlatni standard za dijagnostiku plućne hipertenzije ^[19], a korisna je kod procjene stanja i reverzibilnosti kod PAH i CTEPH ^[12]. Metoda je invazivna no s rijetkim komplikacijama i mortalitetom od 0.055 % ^[12]. Ovom metodom može se mjeriti vrijednost tlaka u desnom ventrikulu, desnom atriju, plućnoj arteriji te zastojni tlak plućne arterije. Iz gornje šuplje vene, donje šuplje vene, desnog atrija, desnog ventrikula i plućne arterije moguće je odrediti krvnu oksimetriju. Kod pacijenata iz 2. i 3. skupine WHO klasifikacije, izvodi se kateterizacija srca ako se planira transplantacija srca i/ili pluća ^[12]. Prilikom kateterizacije moguće je provesti i test vazoreaktivnosti koji je preporučljivo raditi kod pacijenata s PAH, a kod pacijenata s pozitivnim testom liječenje se provodi blokatorima kalcijevih kanala ^[12].

8. Liječenje

Terapija plućne hipertenzije može biti usmjerena na liječenje bolesti koja ju je uzrokovala ili na simptomatsko liječenje koje je slično kod svih tipova plućne hipertenzije. Zbog odabira najprimjerenijih lijekova i terapijskih metoda, važno je ustanoviti o kojem tipu plućne hipertenzije je riječ. Kurativno liječenje plućne hipertenzije moguće je kod grupe 4 klasifikacije SZO, odnosno kod plućne hipertenzije povezane s tromboembolijskom bolešću. Pri liječenju plućne hipertenzije koja je posljedica bolesti lijevog srca, odnosno plućne hipertenzije iz grupe klasifikacije SZO pokušava se liječiti također uzrok bolesti srca [7].

Zasad je kao terapija plućne hipertenzije odobreno pet kategorija lijekova; antagonisti endotelinskih receptora, inhibitori fosfodiesteraze 5, analozi prostaciklina, stimulatori sGCS i blokatori kalcijevih kanala [23]. Sve ove skupine lijekova su vazodilatatori ali prve četiri su selektivni i dominantno mjesto djelovanja im je plućna cirkulacija dok blokatori kalcijevih kanala imaju neselektivan učinak [7].

Među tvarima s vazokonstriktivnim učinkom koje luči endotel je i endotelin. Opisana su tri izoformna oblika endotelina: ET-1, ET-2 i ET-3, te dvije vrste endotelinskih receptora: ET_A i ET_B. Vaskularni endotel luči najviše ET-1 koji ima veliki afinitet za ET_A receptore. Postoje više vrsta antagonista endotelinskih receptora: neselektivni, selektivni za ET_A i selektivni za ET_B. Lijekovi iz ove skupine su bosentan i ambrisentan. Učinak im je vazodilatacija i sniženje arterijskog tlaka. Nuspojave koje mogu izazvati su: hipotenzija, tahikardija, crvenilo u licu, edemi, gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja i konstipacije. Kontraindicirani su u trudnoći zbog teratogenog učinka, te prije početka uzimanja kod žena reproduktivne dobi treba provesti test trudnoće [25].

Fosfodiesteraza tip 5 (eng. phosphodiesterase type 5, PDE-5) enzim je koji razlaže ciklički gvanozin monofosfat (eng. cyclic guanosine monophosphate, cGMP), molekulu koja, između ostalog, ima ulogu u relaksaciji glatkih mišićnih stanica. Lijekovi iz skupine inhibitora PDE-5 poput sildenafil i tadalafil, povišuju koncentraciju cGMPa i odobreni su kao terapija plućne arterijske hipertenzije [26][25].

Prostaciklini su molekule nastale iz arahidonske kiseline a većinom se sintetiziraju u vaskularnom endotelu. Imaju jak vazodilatatorski učinak. Analizi prostaciklina (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beroprost) odobreni su za liječenje plućne hipertenzije. Epoprostenol, prvi odoren za liječenje plućne hipertenzije jer pomaže kod simptoma i odgađa progresiju bolesti. Izaziva nuspojave poput glavobolje, hipotenzije i mučnine a najveći nedostatak mu je kratak poluvijek života u plazmi, pa se mora primjenjivati kontinuiranom infuzijom [25][26].

Istraživanja novih terapijskih opcija provode se neprestano i većina lijekova postala je dostupna u novije doba [27]. U zadnjih dvadeset godina FDA je odobrila 12 novih lijekova koji se koriste u liječenju plućne hipertenzije [5]. U zadnjih pet godina predstavljeno je nekoliko novih lijekova: riociguat (aktivator solubilne gvanilat ciklaze), macitentan (antagonist receptora endotelina), treprostinil i seleksipag (analizi prostaciklina) [28].

Posebnost plućne hipertenzije iz druge skupine klasifikacije SZO je u tome što postoji etiološko liječenje. Zlatni standard je plućna endarterektomija (eng. pulmonary endarterectomy, PEA) [11]. Nakon dijagnoze CTEPHa, ukoliko je pacijent kandidat za zahvat, treba bit prebačen u medicinsku ustanovu u kojoj se zahvat izvodi [17]. Međutim, trećina pacijenta nisu kandidati za plućnu endarterektomiju [11], te je zahvat tehnički

zahtjevan i može se izvesti u malom broju medicinskih ustanova [28]. Najčešći uzroci nepovoljnosti zahvata za neke pacijente su pridruženi komorbiditeti ili tromboembolijska bolest koja zahvaća većinom manje arterije kojima kirurški nije moguće dobro pristupiti. Takvim bolesnicima može pomoći novija metoda balon angioplastika plućne arterije (eng. balloon pulmonary artery angioplasty, BPA) [11]. PEA je invazivna kirurška metoda u kojoj torakalni kirurg zarezuje medijalnu stijenku pulmonalnih arterija. Za to vrijeme pacijentima je zaustavljena cirkulacija i u induciranoj su hipotermiji. Ova kirurška metoda je izrazito učinkovita i većina pacijenata nakon ponovne uspostave cirkulacije ima normalne vrijednosti hemodinamskih parametara, ali zahvat je ograničen samo na proksimalne dijelove plućne cirkulacije, najdalje do lobarnih ogranaka [12].

Liječenje plućne hipertenzije povezane s bolesti lijevog srca treba biti usmjereno na uzročno liječenje osnovne srčane bolesti. Ono može biti farmakološko, minimalno invazivno tehnikama kateterizacije srca i kirurško [23]. Kod zatajenje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom treba kontrolirati krvni tlak i srčani ritm, daju se diuretici i spironolakton. Zatajenje srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom liječi se medikamentno ACE inhibitorima, blokatorima angiotenzinskih receptora, beta blokatorima, antagonistima mineralokortikoidnih receptora, terapijskim postupcima srčane resinkronizacije i revaskularizacije miokarda te transplantacijom srca. Kod bolesti zalistaka poput mitralne stenoze, mitralne regurgitacije, aortalne stenoze ili aortalne regurgitacije, metoda izbora može biti kirurška reparacija ili zamjena zalistka. Ponekad je umjesto operacijom, zalistak moguće popraviti kateterizacijom srca, metodom koja je minimalno invazivna. Stenoza plućne vene može riješiti postavljanjem stenta [13].

9. Zahvale

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Nevenu Tudoriću na stručnoj pomoći, savjetima i susretljivosti tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Također se zahvaljujem svojoj obitelji na velikoj podršci koju su mi pružali tijekom cijelog školovanja, a najviše za vrijeme studija.

10. Literatura

1. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R (2009), Waldayerova anatomija čovjeka, Zagreb, Golden marketing-tehnička knjiga
2. Guyton AC, Hall JE (2012) Medicinska fiziologija udžbenik, Zagreb, Medicinska naklada
3. <https://online.unitconverterpro.com/list.php?cat=pressure> pristupljeno 6.6.2018
4. Fishman AP, Primary pulmonary arterial hypertension: A look back, Journal of the American College of Cardiology, 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):2S-4S
5. Prins KW, Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. Cardiol Clin. NIH Public Access; 2016 Aug;34(3):363–74.
6. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39094/9241560444_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, pristupano 2.6.2018. 22:53
7. Žuljević E, Jakopović M. Medix. Vol. 20, Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik. C.T. - Poslovne informacije; 2014.
8. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1527-5299.2002.01050.x>
9. <http://wsph2018.com/> 2.6.2018. ,23:21
10. <https://radiopaedia.org/articles/pulmonary-hypertension-2008-classification>, 2.6.2018, 23:30
11. Hambley N, Alawfi F, Mehta S, Pulmonary hypertension: diagnostic approach and optimal management, CMAJ. 2016;188(11):804-12.

12. Goldberg AB, Mazur W, Kalra DK. Pulmonary hypertension: diagnosis, imaging techniques, and novel therapies. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Aug;7(4):405-17.
13. Maeder MT, Schoch OD, Kleiner R, Joerg L, Weilenmann D, Swiss Society For Pulmonary Hypertension. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14395.
14. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N The pathophysiology of chronic tromboembolic pulmonry hypertension, *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160112
15. <http://www.rijetke-bolesti.hr/o-bolestima/> pristupljeno 6.6.2018, 10:38
16. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z (2011) Patofiziologija, Zagreb, Medicinska naklada
17. Minatsuki S, Hatano M, Maki H, Ando J, Komuro I. The Structure of a Chronic Total Occlusion and Its Safe Treatment in a Patient with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Int Heart J.* 2017 Oct 21;58(5):824–7.
18. Tran DL, Lau EMT, Celermajer DS, Davis GM, Cordina R. Pathophysiology of exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. *Respirology.* 2018 Feb;23(2):148–59.
19. Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, Gollop ND, Wilson AM, Lowery C, et al. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography—A comprehensive review. *IJC Hear Vasc.* 2016 Sep;12:45–51.
20. Mehta S, Vachiéry J-L. Pulmonary hypertension: the importance of correctly diagnosing the cause. *Eur Respir Rev.* 2016 Dec;25(142):372–80.
21. <https://mediately.co/hr/icd/?q=shist&code=B65.0> 4.6.2018 2:08

22. Hoette S, Figueiredo C, Dias B, Alves-Jr JL, Gavilanes F, Prada LF, et al. Pulmonary artery enlargement in schistosomiasis associated pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med.* 2015 Dec 12;15(1):118.
23. Desai A, Desouza SA. Treatment of pulmonary hypertension with left heart disease: a concise review. *Vasc Health Risk Manag.* 2017 Nov;Volume 13:415–20.
24. <http://pulmonaryhypertensionrn.com/functional-classification-of-pulmonary-arterial-hypertension-pah/> pristupljeno, 6.6.2018, 13:38
25. Katzung B, Masters S, Trevor A (2012) *Basic & Clinical Pharmacology*, New York, McGraw Hill Medical
26. Jakopović M, Hećimović A, Janković M, Samaržija M Pulmonary hypertension – diagnostic and therapeutic options, *Medical Sciences* 41(2015) : 25-23
27. Tsai H, Sung YK, de Jesus Perez V. Recent advances in the management of pulmonary arterial hypertension. *F1000Research.* 2016 Nov 24;5:2755.
28. Ogawa A, Matsubara H. Balloon Pulmonary Angioplasty: A Treatment Option for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2015 Feb 17;2:4.
29. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017 Mar 31;26(143):160108.
30. Čustović F (2009) *Anamneza i fizikalni pregled*, Zagreb, Školska knjiga
31. <http://www.biochemia-medica.com/content/dijagnosti%C4%8Dka-vrijednost-bnp-kod-dijastoli%C4%8Dkog-zatajivanja-srca> 4.6. 2018, 8:15
32. <https://www.healio.com/cardiology/learn-the-heart/cardiology-review/topic-reviews/mcginns-white-sign> 4.6.2018, 8:22

11. Životopis

Osobni podaci

Ime i prezime: Anja Butorac

Datum i mjesto rođenja: 12.07.1991., Zagreb

Obrazovanje

2010. - 2018. : Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

- Demonstrator na katedri za fiziku i biofiziku
- Član Studentske pedijatrijske sekcije
- Sudjelovanje na studentskom skupu CROSS 2017
- Sudjelovanje na međunarodnom skupu Praktična znanja za studente u Splitu
2018. godine

2006. – 2010. : XV gimnazija, Zagreb

1998. – 2006. : Osnovna škola Žuti brijeg, Zagreb

- Nagrada za najbolju učenicu u generaciji

Strani jezici

Aktivno znanje engleskog i španjolskog jezika