



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

Internacionalni simpozij o plućnoj arterijskoj hipertenziji. Sarajevo, 29. septembar 2011. Zbornik radova.

Mesihović Dinarević, Senka

2011.

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/f4cf4a35-e743-4f1c-a928-4a4ea0df76b8>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>



AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE
АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ БОСНЕ И ХЕРЦЕГОВИНЕ
ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS OF BOSNIA AND HERZEGOVINA

POSEBNA IZDANJA
KNJIGA CXXXIX

Odjeljenje medicinskih nauka
Knjiga 39

INTERNACIONALNI SIMPOZIJUM
O PLUĆNOJ ARTERIJSKOJ HIPERTENZIJU

Sarajevo, 29. septembar 2011.

Zbornik radova

Glavna urednica
Senka Mesihović-Dinarević

SARAJEVO 2011



AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE
АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ БОСНЕ И ХЕРЦЕГОВИНЕ
ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS OF BOSNIA AND HERZEGOVINA

**SPECIAL EDITIONS
VOL. CXXXIX**

**Department of Medical Sciences
Volume 39**

**INTERNATIONAL SYMPOSIUM
ON PULMONARY ARTERY HYPERTENSION**

Sarajevo, September 29, 2011

Proceedings

Editor in Chief
Senka Mesihović-Dinarević

SARAJEVO 2011

SADRŽAJ

<i>Senka Mesihović-Dinarević</i>	
PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	5
<i>Amira Redžić</i>	
GENETIKA HIPERTENZIJE / GENETICS OF HYPERTENSION	13
<i>Emina Nakaš-Ićindić, Nermina Babić</i>	
FIZIOLOGIJA PLUĆNE CIRKULACIJE I PATOFIZIOLOGIJA PLUĆNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE	23
<i>Vesna Loza</i>	
PRIMARNA I SEKUNDARNA PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	29
<i>Elma Kučukalić-Selimović</i>	
ZNAČAJ NUKLEARNO MEDICINSKIH PROCEDURA U PROCJENI PLUĆNOG KRVNOG PROTOKA	37
<i>Samo Vesel</i>	
PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DISEASE	53
<i>Stevan Bajić</i>	
DIJAGNOSTIČKI PRISTUP PACIJENTU SA PLUĆNOM ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM	57
<i>Zijo Begić</i>	
PROCJENA OPERABILNOSTI PACIJENATA SA UROĐENIM ANOMALIJAMA SRCA I PLUĆNOM HIPERTENZIJOM ...	65
<i>Fedžat Jonuzi</i>	
SILDENAFIL U LIJEČENJU PLUĆNE HIPERTENZIJE – NAŠA ISKUSTVA. .	71

PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

*Senka Mesihović-Dinarević**

Sažetak

Definicija plućne arterijske hipertenzije (PAH) odnosi se na vrijednost srednjeg plućnog arterijalnog pritiska od $>25\text{mmHg}$ u miru ili $>30\text{mmHg}$ tokom opterećenja. Klasična klinička evaluacija je karakterizirana smanjenjem srčanog izbačaja i povećanjem plućne vaskularne rezistencije što dovodi do bolesti desnog srca i smrti. PAH se dijeli na idiopatsku ili se odnosi na brojne bolesti uključujući: urođene srčane anomalije (USA), kolagenske vaskularne bolesti, portalnu hipertenziju, HIV infekciju, lijekove/toksine, perzistentu plućnu hipertenziju novorođenčeta (PPHN) i druge. Plućne vaskularne histološke promjene udružene sa USA obično podsjećaju na one kao u idiopatskoj PAH (iPAH), obzirom da su obje karakterizirane: medijalnom hipertrofijom, intimalnom proliferacijom, fibrozom i u teškim oblicima PAH, nekrotizirajućim arteritisom. Ishod pacijenata sa PAH zavisi od vodeće bolesti. Inicijalni pristup tretmanu djeteta sa dijagnozom PAH je primjena kardiotonika, diuretika, antikoagulancija, suplementarna terapija kiseonikom ako je klinički indicirana uz blokatore kalcijum kanala, epoprostenol, i analoge prostacyclina, antagoniste endotelin receptora, nitrični oksid, inhibitore fosfodiesteraze. Periodična evaluacija statusa pacijenata sa USA-PAH treba uključivati test opterećenja, funkcionalni status i hemodinamske indikatore. Djeca sa rekurentnim sinkopama i znacima bolesti desnog srca koji su refrakterni na medikamentozni tretman mogu imati benefit od atrijske septostomije zbog smanjenja pritiska u desnom atriju, povećanja srčanog izbačaja i sistemskog transporta kiseonika. Ova intervencija može služiti kao palijativni most ka transplantaciji srca-pluća ili plućnoj transplantaciji koja je finalna alternativa tretmanu PAH. U toku je proces istraživanja novog pristupa agensima, uključujući i gensku terapiju, što dalje uvećava opcije tretmana ove izazovne bolesti.

Summary

Definition of pulmonary arterial hypertension (PAH) relates to the value of mean pulmonary arterial pressure of $>25\text{mmHg}$ at rest or $>30\text{mmHg}$ during exercise. Classical clinical evaluation is characterized by decreased cardiac output and increase pulmonary vascular resistance which leads to right heart disease and to death. PAH is divided to idiopathic or relates to numerous diseases including: congenital heart diseases (CHD), collagenic vascular

* Pedijatrijska klinika KCU Sarajevo, Bosna i Hercegovina

disease, portal hypertension, HIV infection, medicaments/toksines, persistent pulmonary hypertension of newborn (PPHN) and others. Pulmonary vascular histologic changes associated with CHD usually resembles those seen in idiopathic PAH (iPAH), because both are characterised: medial hypertrophy, intimal proliferation, fibrosis and in severe forms of PAH, necrotic arteritis. The outcome of pts with PAH depends of leading disease. Initial approach to PAH child's treatment is: kardiotonics, diuretics, antikoagulants, supplementary therapy with oxygen if is clinical indicated with blockers of calcium channels, epoprostenol, and analogs of prostacyclin, antagonist of endotelin receptors, nitric oxid, inhibitor of fosfodiesterases. Periodic evaluation of pts status with CHD-PAH should include: ergometry test, functional status and hemodynamic indicators. Children with recurrent syncopas and signs of right ventricle disease which are refractory on medicinal treatment might benefit from atrial septostomy due to decrease pressure in right atrium, increase of cardiac output and systemic transport of oxygen. This intervention might serve as palliative bridge towards the transplantation of heart-lung or lung transplantation which is final alternative to the treatment of PAH. The research is going on to the novel approach to agents, including genetic therapy, which further increase the option of treatment of this challenging disease.

Uvod

Plućna arterijska hipertenzija (PAH) je fatalna bolest i komparabilna je s cancerom. Karakterizirana vrijednošću srednjeg plućnog arterijalnog pritiska od $>25\text{mmHg}$ u miru ili $>30\text{mmHg}$ tokom opterećenja.

Epidemiologija idiopatske PAH (iPAH): ženski spol, prosječna dob od 36-52 godine, bez rasne predispozicije, dok su kod udružene PAH, dob i pol kao i početak plućne bolesti u zavisnosti od vodeće bolesti.

Incidenca PAH: 2.5 slučajeva/godišnje, a *prevalenca* od 25-52 slučaja. Polovina slučajeva je idiopatska ili familijarna, dok su podaci o drugim etiologijama (npr. HIV) manje poznati.

PAH prema revidiranoj kliničkoj *klasifikaciji* iz 2003. godine se dijeli na: idiopatsku ili se odnosi na brojne bolesti uključujući urođene srčane anomalije (USA), kolagenske vaskularne bolesti, portalnu hipertenziju, HIV infekciju, lijekove/toksine i druge. Posebno poglavlje se odnosi na *anatomsko-patofiziološku* klasifikaciju sistemsko-pulmonalnih šantova udruženih sa PAH. Ono klasificira tipove (jednostavne pretrikuspidne šantove i to – ASD: ostium secundum, sinus venosus, ostium primum uz totalni ili parcijalni neobstruirani anomalni plućni venski utok; jednostavne post trikuspidne: VSD i PDA; kombinovane šantove, kompleksne USA i to: AVSD, truncus arteriosus, single ventrikul fiziologiju sa neobstruiranim plućnim krvnim protokom, transpoziciju velikih krvnih sudova sa VSD bez plućne stenoze sa/ili PDA i druge), dimenzije (restriktivne i nerestriktivne), anatomske defekte (male do umjerene $\text{ASD} < 2.0\text{ cm}$, $\text{VSD} < 1.0\text{ cm}$, kao i velike $= \text{ASD} > 2.0\text{ cm}$ i $\text{VSD} > 1.0\text{ cm}$); smjer šanta: (predominantno sistemsko-pulmonalni, predominantno pulmonalno-sistemski i bidirekcionni), kao i udružene kardijalne i ekstrakardijalne abnormalnosti, uz status korekcije (neoperirani, palijativni i korigovani). *Klinička klasifikacija*

kongenitalnih, sistemsko-pulmonanih šantova udruženih sa PAH: Eisenmengerov sindrom, PAH udruženu sa sistemsko-pulmonalnim šantovima, PAH sa malim defektima i PAH nakon korektivne hirurgije. Klinička klasifikacija PAH (Dana Point 2008) odnosi se na: idiopatsku, nasljednu, lijekovima i toksinima induciranu, udruženu i perzistentnu plućnu hipertenziju novorođenčeta (PPHN).

PAH se *karakteriše* povećanim radom desnog srca, povećanim protokom krvi kroz plućne arterije u pluća, što dovodi do hipertrofije i uvećanja desne komore, posljedično stvaranjem cor pulmonale i razvojem srčane insuficijencije, što rezultira povećanom produkcijom eritrocita u cilju kompenzacije hipoksemije, dovodeći do policitemije i plućne embolije.

Medijatori plućne hipertenzije su: prostaciklin, tromboxan A₂, endotelin 1, nitrični oksid, serotonin, adrenomedulin, vazoaktivni intestinalni peptid, vaskularni endotelijalni factor rasta. Endotelin je ključni patogenetski medijator koji djeluje na glatke mišićne ćelije (vazokonstrikcija, hipertrofija i proliferacija), endotelijalne ćelije (proliferacija i disfunkcija) i fibroblaste dovodeći do inflamacije. Plućne vaskularne *histološke promjene* udružene sa USA obično podsjećaju na one kao u idiopatskoj PAH, s obzirom da su obje karakterizirane medijalnom hipertrofijom, intimalnom proliferacijom, fibrozom i u teškim oblicima PAH, nekrotizirajućim arteritisom.

Klasična *klinička evaluacija* je karakterizirana daljnjim smanjenjem srčanog izbačaja i povećanjem plućne vaskularne rezistencije što dovodi do bolesti desnog srca i smrti.

Dijagnoza PAH ehokardiografijom postavlja se na osnovu uvećanja desnog ventrikula (DV), smanjenje kaviteta lijevog ventrikula (LV), abnormalne septalne konfiguracije konzistentne sa opterećenjem volumenom DV, značajnom ovisnošću atrijske sistole sa ventrikularnim punjenjem. Zlatni standard za potvrdu PAH je *kateterizacija desnog srca* koja ukazuje na: povećani mPAP (normalan mPAP iznosi < 20 mmHg), normalan PCWP (normalan raspon iznosi < 15 mmHg), PVR > 3 Wood jedinice, povećan pritisak u desnom atriju (DA) (normalan pritisak u DA iznosi 2-7 mmHg), smanjen srčani izbačaj (normalan srčani izbačaj iznosi 4-8 litara/min), smanjen kardijalni index (normalan kardijalni index 2.5-4.0 litara/min/m kvadratni).

Dijagnoza se postavlja i plućnom angiografijom, plućnom scintigrafijom, kompjuterizovanom tomografijom (CT) i magnetic rezonance imaging (MRI), plućnim funkcionalnim testovima, potom testovima opterećenja (6 minutni test hodanja i kardiopulmonalni test opterećenja), vazoreaktivnim testiranjem, ventilaciono-perfuzionim skeniranjem, biohemijskim analizama: acidobaznim statusom (ABS), hematokritom (Hct), trombocitima, vrijednosti šećera u krvi (ŠUK), Ca, hormonalnim statusom štitnjače, hiperoksi test, serološkim ispitivanjima: antinuklearnim antitijelima (ANA), anticentromernim antitijelima (skleroderma), antikardiolipinskim antitijelima (sistemski lupus erythematosus-SLE), biohemijskim markerima (neinvazivna procjena i monitoring disfunkcije DV): serum urična kiselina (marker oštećenog oksidativnog metabolizma i ishemije perifernih tkiva), atrial natriuretic peptid (ANP) i brain natriuretic peptid (BNP)-monitoring zatajenja DV, troponin

T i troponin I (markeri miokardijalnog oštećenja, akutnog koronarnog sindroma i plućnog embolizma). Neinvazivna tehnika *Doppler ehokardiografije* putem stepena trikuspidne regurgitacije evaluira pritisak u DV, te je sistolni PAP=DV sistolnom pritisku (u odsustvu obstrukcije plućnog izlaznog trakta).

Arbitarni kriterij za detekciju prisustva PH, baziran na piku brzine TR i Doppler mjerenjima, izračunava PA sistolni pritisak u miru, te je ehokardiografska dijagnoza PAH postavljena ukoliko je brzina TR>3.4m/sec, PA sistolni pritisak >50mmHg +/- dodatne ehokardiografske varijable sugestivne za PAH (imajući u vidu da je normalan pritisak u DA od 5mmHg i uz dodatne ehokardiografske varijable sugestivne PH).

Zašto se dijagnoza često postavlja kasno? Simptomi su nespecifični. Česti simptomi se odnose na dispneu, zamor, bol u grudima; manje česti simptomi su: sinkopa, nesvjestica, palpitacije, a simptomi uznapredovale bolesti odnose se na iskašljavanje krvi i periferne edeme.

Diferencijalna dijagnoza je neophodna za isključenje čestih bolesti i to: hronične obstruktivne plućne bolesti, astme, anemije, insuficijencije lijevog srca.

Prognoza plućne arterijske hipertenzije je loša. *Preživljavanje* pacijenata sa idiopatskom plućnom arterijskom hipertenzijom iznosi do 2.8 godina.

a) Plućna arterijska hipertenzija i urođene srčane anomalije (USA)

Djeca sa USA i PAH imaju slične simptome kao kod odraslih, ali sa težom kliničkom slikom. Moguć je letalni ishod i prije nastanka zatajenja DV. Simptomi su: umor, nesvjestica, gubitak daha, malaksalost i nenapredovanje u tjelesnoj težini. Obično se dijagnosticira ranije nego kod odraslih, a najčešća pogrešna dijagnoza je astma. Nepoznata je tačna incidenca i prevalenca. Slični su patofiziološki mehanizmi nastanka PH kao i kod odraslih. U oko 10-15% pacijenata je pozitivan vazoreaktivni test. *Eisenmenger sindrom (ES)*: 1897 Viktor Eisenmenger je opisao pacijente sa USA. Iako su izgledali relativno dobro, ovi pacijenti se postepeno pogoršavaju uz izraženu cijanozu. U 1950-tim Paul Wood je dalje okarakterizirao originalni opis pacijenata kao razlog razvoja teške PH udružene sa USA, nazvao ih je Eisenmengerov sindrom. Evolucija ES: ASD, VSD ili kompleksni defekti povećavaju plućni krvni protok kroz L-D šant, vremenom plućna rezistenca se povećava i rezultira u bidirekcionom protoku. Pritisak u plućnim arterijama se dalje uvećava sa reverznim šantom: desno-lijevim, te nastaje ES, a pacijent postaje cijanotičan. Ne postoje jasni podaci o prevalenci ES. USA se javljaju kod 5-8% populacije, ES je češći kod velikih defekata (skoro svi slučajevi truncus arteriosus, 50% sa velikim VSD, 10% sa velikim ASD razviju ES). *Šta čini ES različitim od iPAH?* Morfologija DV podsjeća na fetalno srce (adaptivni procesi od rođenja prilagođavaju DV za povišene pritiske, DV je manje sklon insuficijenciji), plućni pritisci su naročito visoki, kongenitalne intrakardijalne komunikacije djeluju kao „sigurnosne valvule” i pomažu zaštitu DV, vaskularne abnormalnosti kod ES tradicionalno se smatraju „fiksiranim,” i nisu pogodne za bilo koju vrstu terapije, duže je preživljavanje vs.iPAH. Kvalitet života

pacijenata sa ES je loš, česte su hemothoraksije uz plućni embolizam, cerebralni embolizam i cerebralne abscese, endokarditis iznenadnu smrt i aritmije.

Trenutna terapija ES podrazumijeva primjenu diuretika, digitalisa i antitrombotičnih agenasa, kao i dugotrajnu primjenu kiseonika, te transplantaciju srce-pluća. U studiji randomiziranoj, placebo kontroliranoj kod ES, Bosentan je signifikantno poboljšao kapacitet opterećenja, signifikantno reducirao PVR, bez redukcije sistemske saturacije kiseonikom.

b) PAH udružena sa bolestima vezivnog tkiva

PAH se javlja kod 16% pacijenata sa sistemskom sklerozom (SSc). Screening je neophodan kod svih pacijenata sa sistemskom sklerozom. PAH ima signifikantan uticaj na njihovo preživljavanje. Prognoza pacijenata sa PAH i bolestima vezivnog tkiva je gora nego kod drugih formi PAH. Plućne komplikacije su vodeći uzrok smrti kod pacijenata sa SSc. PAH screening je esencijalan za ranu detekciju i to ehokardiografijom svih pacijenata sa SSc: Ako je prisutna dispnea, potrebno je učiniti: EKG, Rtg snimak srca i pluća uz funkcionalne testove, plućni CT, evaluirati 6 minutni test hodanja, evaluacija Doppler ehokardiografijom i hemodinamike. Potvrda dijagnoze je kateterizacija DV.

c) Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN)

Prevalenca iznosi 1:1500 novorođenčadi. Bolest je karakterizirana perzistentom plućnom hipertenzijom koja uzrokuje različit stepen cijanoze od strane desno-lijevog šanta kroz perzistentni ductus arteriosus (PDA) ili perzistentni foramen ovale (PFO). Nije prisutna određena USA.

Identificirani su različiti uzroci koji se mogu podijeliti u tri grupe prema anatomiji vaskularnog miljea: *a) Snažna pulmonalna vazokonstrikcija u prisustvu normalno razvijenog pulmonalnog vaskularnog miljea.* Klinička stanja kao što je: perinatalna asfiksija, aspiracija mekonijuma, ventrikularna disfunkcija, pneumonija grupe B streptokoka, sindrom hiperviskoznosti i hipoglikemija, česti su uzroci pulmonalne vazokonstrikcije uz alveolarnu hipoksiju i acidozu. Tromboxan, vazokonstriktori, prostaglandini, leukotrieni mogu igrati važnu ulogu u pulmonalnoj vazokonstrikciji. *b) Hipertrofija (medijalnog sloja) pulmonalnih arteriola:* hronična intrauterina hipoksija i maternalna ingestija nesteroidnih antiinflamatornih agenasa važni su uzroci hipertrofije pulmonalnih arteriola. *c) Razvoj abnormalnih pulmonalnih arteriola sa smanjenom poprečnom areom pulmonalnog vaskularnog miljea:* Egzaktni primjeri su: urođena dijafragmalna hernija i primarna pulmonalna hipoplazija. Različit stepen miokardne disfunkcije često prati PPHN. Ove abnormalnosti uzrokovane su globalnom/ili subendokardnom ishemijom, a pogoršane su hipoglikemijom i hipokalcemijom. PPHN javlja se kod donešenog ili posttermanskog novorođenčeta. Može biti prisutan i podatak o aspiraciji mekonijuma, asfiksiji na rođenju ili majčinom uzimanju nesteroidnih antiinflamatornih agenasa.



Klinički nalaz: cijanoza i tahipnea sa stenjanjem i retrakcijom razvijaju se 6 do 12 sati nakon rođenja. II srčani ton je jednostruk sa prominentnim impulsom DV. Mekan sistolni šum TR, sistemska hipotenzija ili čak kongestivno srčano zatajenje. Arterijalni pO₂ je niži u descendentnoj aorti ili nogama nego na desnoj ruci (zbog D-L dukalnog šanta), a različit stepen cijanoze može biti evidentan (sa ružičastim gornjim tijelom i cijanotičnim donjim dijelom tijela). Nema razlike u vrijednosti pO₂ na dva mjesta, što je rezultat D-L šanta predominantno na atrijskom nivou.

EKG je normalan za dob, ali se povremeno javi i DVH ili promjene na T talasu sugestivno o disfunkciji miokarda. Rtg snimak pokaže različit stepen kardiomegalije, sa ili bez nalaza koji sugerira o aspiraciji mekonijuma. Echo studije ne pokazuju evidentnu cijanotičnu USA, osim prisustva velikog DAP. D-L šant otkrije se putem Doppler studija na duktalnom nivou ili atrijskom nivou. USA, kao što je KoA ili interrupcija aortnog luka, treba isključiti.

Tretman perzistentne plućne hipertenzije novorođenčeta podrazumijeva smanjenje PVR (plućne vaskularne rezistence) administracijom kiseonika i pulmonalnih vazodilatatora, korekcijom disfunkcije miokarda i stabilizacijom pacijenta uz tretiranje udruženih stanja.

Terapija plućne arterijske hipertenzije

Do 1990. tih postojale su male terapijske opcije za pacijente sa PAH, a vrijeme preživljavanja maksimalno je iznosilo 2-4 godine. Danas je na raspolaganju veliki broj različitih medikamenata čiji je krajnji efekat smanjenje vrijednosti plućnog pritiska, poboljšanje srčane radne snage, usporenje progresije toka bolesti kao i same reverzije oštećenja kardiopulmonalnog sistema. PH pacijenti pokazuju različit odgovor na različite medikamente, kao i doze istog preparata. Niti jedan preparat nije konstantno efikasan kod svih pacijenata. Zbog varijacije individualne reakcije, različiti medikamenti se trebaju ispitati prije odluke o dugotrajnom hroničnom tretmanu. Efikasnost lijeka potrebno je evaluirati srčanom kateterizacijom čime se dobiju vrijednosti kardijalnog izbačaja i plućnog pritiska.

Opcije tretmana pacijenata sa PH odnose se na: opšte mjere, interventne procedure (hirurgija), konvencionalne terapije (kiseonik, antikoagulanse, diuretike, inotrope, blokatore Ca kanala), a napredne terapije na: prostanoidi (Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil), nitrični oksid (NO₂), antagoniste endotelin receptora (Tracleer-Bosentan, Staxtenan), infibitori fosfodiesteraze tip-5 (Sildenafil, Tadalafil), eksperimentalne preparate i alternativne medicinske strategije uz kombinirane terapije (simultana upotreba više PAH specifičnih medikamenata). Tretman aritmija je rastući problem kod pacijenata sa PAH (amiodaron je lijek izbora u cilju održavanja stabilnog sinusnog ritma).

Terapijski algoritam tretmana PAH kod djece je sličan onom kod odraslih, ali nedostaju specifične randomizirane kontrolirane studije pedijatrijske populacije.

Neophodno je brižljivo praćenje ovih pacijenata uz urgentan tretman infekcija gornjih i donjih dišnih puteva zbog rapidnog pogoršanja. Primjena antikoagulanasa je kontraproduktivna jer nema adekvatnih studija pedijatrijske populacije. Konsenzus je ordinirati antikoagulanciju kod zatajenja desnog srca. Sve veći broj djece je na kombiniranoj terapiji. Kao kod odraslih, potpuno izlječenje je moguće samo putem transplantacije ali je najveći problem nedostatak odgovarajućeg donora. *Incijalni pristup tretmanu* djeteta sa dijagnozom PAH odnosi se na primjenu kardiotonika, diuretika, antikoagulancija, suplementarna terapija kiseonikom ako je klinički indicirana uz blokatore kalcijum kanala, epoprostenol, i analoge prostacyclina, antagoniste endotelin receptora, nitrični oksid, inhibitore fosfodiesteraze. Periodična evaluacija statusa pacijenata sa USA-PAH treba uključivati test opterećenja, funkcionalni status i hemodinamske indikatore. Djeca sa rekurentnim sinkopama i znacima bolesti desnog srca koji su refrakterni na medikamentozni tretman mogu imati benefit od balon atrijalne septostomije (BAS) zbog smanjenja pritiska u desnom atriju, povećanja srčanog izbačaja i sistemskog transporta kiseonika. Indikacije za BAS odnose se na pacijente sa Eisenmengerovim sindromom, pacijente sa iPAH, koji imaju foramen ovale apertum (FoA), pacijente koji čekaju transplantaciju, kao i na pacijente kojima specifična medikamentozna terapija nije dostupna. Ova intervencija (BAS) može služiti kao palijativni most ka transplantaciji srca-pluća ili plućnoj transplantaciji koja je finalna alternativa tretmanu PAH. DV afterload se popravlja neposredno nakon transplantacije oba plućna krila, ali ne i sistolna funkcija DV i dijasolna funkcija LV, uz hemodinamsku nestabilnost u ranom postoperativnom periodu. Invazivni tretman uznapredovale faze zatajenja DV kao što smo naveli odnosi se na balon atrijalnu septostomiju i ekstrakorporalnu membranu oksigenaciju = ECMO – predstavlja modifikaciju konvencionalnog kardiopulmonalnog bajpasa, čime se poboljšava punjenje lijevog ventrikula, kao i vrijednosti srčanog izbačaja. Kod 25% pacijenata sa iPAH specifična medikamentozna terapija nema uspjeha.

Ishod pacijenata sa PAH zavisi od vodeće bolesti. Ukupno 5-godišnje preživljavanje nakon transplantacije u 45% do 50% slučajeva je sa potvrdom dobrog kvaliteta života.

U toku je proces istraživanja *novog pristupa* agensima, uključujući i gensku terapiju sprovedenu na animalnom modelima, što dalje uvećava opcije tretmana ove izazovne bolesti.

Preporuke Evropskog udruženja kardiologa su za osnivanje *referalnog centra za PAH* koji treba pružiti njegu, tretman i usluge od strane multiprofesionalnog tima, da ima direktne veze, brze puteve upućivanja pacijenata u druge potrebne službe, da opsluže najmanje 50 pacijenata sa PAH godišnje, te da godišnje izvede najmanje 20 vazoreaktivnih testova pacijenta sa PAH, kao i da učestvuju u svim kolaborativnim kliničkim istraživanjima /studijama (uključujući faze II i III kliničkih ispitivanja).

Literatura:

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–349.
2. Rubin LJ (1997) Primary pulmonary hypertension. *N. Engl J Med* 336 (2): 111-117.
3. Webb CL; Jenkins KJ, Karpawich PP, Bogler AF, Donner RM, Allen HD, Barts RJ, (2002) Collaborative care for adults with congenital heart disease. *Circulation* 105 (19): 2318-2323.
4. Sinaiko AR, Lauer RM; Sanders SP (2001) End points for cardiovascular drug trials in paediatric patients. *Am Heart J* 142 (2): 229 -232.
5. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, Tobirciki A(2004) End points and clinical trial designs in pulmonary artery hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 43 (12 Suppl S): 485-555.
6. Gatzoulis MA, Rigby ML, Redington AN: Interventional catheterization in paediatric cardiology, *Eur Heart J* (1995); 16: 1767-72.
7. Cassidy SC, Schmidt KG, Van Hare GF et al: Complications of paediatric cardiac catheterization: 3 year study. *JACC* (1992); 6:1285-93.
8. Simonneau G, Galić N, Rubin LJ et al: Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* (2004); 43:5S-12S.
9. Chin K, Channock R, Bosentan. *Expert rev Cardiovasc* (2004); 175-182.
10. *European Heart Journal* 2009;30:2493-2537
11. Humbert et al. *New Eng Journal Med* 2004.
12. Sitbon et al. *Circulation*, (2005).
13. ESC guidelines. *Eur H J* 2004 Dec;25(24):2243-78
14. ESC guidelines. *Eur H J* 2009;30;2493-2537.
15. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
16. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 2009;doi: 10.1183/09031936.00145608.
17. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55–S56.
18. Naeije R, Melot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 1993;74:1666–1671



GENETIKA HIPERTENZIJE GENETICS OF HYPERTENSION

*Amira Redžić**

Abstract

Essential hypertension affects 20-30% of the world's population and causes significant proportion of cardiovascular mortality and morbidity. With the genetic aspects of hypertension is seen as a multifactorial disease on poligenetics basis. Different genetic disorders of blood pressure are determined from about 15 to 40%. However, with hereditary factors, hypertension significantly depends on the ecological or environmental factors, and diet factors, too. Recent researches indicate that the blood pressure is controlled by huge number of genes, and each of them has a relatively mild effect. The discovery of genes whose influence variation in blood pressure using traditional approaches such as candidate gene studies and studies of linkage is much more difficult now. Studies of monogenic forms of hypertension revealed news and robust gene candidates for human essential hypertension, and many of them require an experimental confirmation, too.

Key words: Variation in blood pressure, heredity, genes, metabolism, diet, environmental factors

Učestalost hipertenzije na globalnom nivou

Hipertenzija je jedno od najčešćih kardiovaskularnih metaboličkih stanja u humanoj populaciji i uvjetuje visoku stopu mortaliteta i kardiovaskularnog morbiditeta. Prema procjenama samo u Sjedinjenim Američkim Državama hipertenzija je uzrokom mortaliteta oko 12% u odrasloj populaciji. Hipertenzija se karakterizira hroničnim povišenjem krvnog pritiska i pogađa 20 do 30% svjetske populacije (1). Hipertenzija značajno doprinosi globalnom kardiovaskularnom morbiditetu i mortalitetu. Nedavna studija (Lawes i sur). (2) pokazuje da 13,5% prijevremenih smrti i 54% od moždanog udara i 47% od ishemijske bolesti srca u svijetu se mogu pripisati visokom krvnom pritisku. Oko 80% slučajeva hipertenzija se događa u sredinama sa niskim i srednjim ekonomskim prihodima, a više od polovice se dogodila kod

* Medicinski fakultet, Univerzitet u Sarajevu, Bosna i Hercegovina

ljudi u dobi od 45 do 69 godina (3). Savremene studije pokazuju da uz ove faktore na variranje krvnog pritiska značajno utiče i dijabetes i poremećaji u funkcioniranju bubrega (4).

Na osnovu prezentiranih informacija moguće je vršiti aproksimativnu procjenu prevalance hipertenzije kao i drugih oblika poremećaja krvnog pritiska i u populaciji Bosne i Hercegovine. Uz to, treba imati u vidu i djelovanje postratnih faktora, narušenih oblika životne sredine, kao i neadekvatnu ishranu kod značajnog broja stanovnika BiH, što dodatno može uticati na visoku proporciju oboljelih od hipertenzije. Međutim, stvarna proporcija hipertenzije u BiH može se procijeniti tek nakon egzaktnih istraživanja. Nakon toga je moguća i detaljnija genetička interpretacija u kontekstu savremenih molekularno-bioloških i populacijsko-genetičkih trendova.

Genetičke determinante hipertenzije

Postoje znakovite veze između genetike i hipertenzije. Hipertenzija se događa u familijama, a češća je u nekim etničkim skupinama od drugih. Obje činjenice ukazuju na genetički uzrok visokog krvnog pritiska. Međutim, za egzaktniju identifikaciju povezanosti između hipertenzije i genetike, najvjerovatnije će trebati još dosta vremena i eksperimentalnih istraživanja.

Genetički posmatrano, hipertenzija se može definisati kao multifaktorijalna bolest na poligenetičkoj bazi što znači da ovisi o kompleksnoj interakciji između spoljašnjih faktora i aktivnosti desetak, a možda i stotina gena. Multifaktorsko nasljeđivanje, u pravilu, se ne nasljeđuje po klasičnim Mendelovim zakonima.

Kod devet od deset ljudi koji imaju povišeni krvni pritisak ne može se sa sigurnošću odrediti uzrok nastanka bolesti. Poznato je da se sklonost pojavi hipertenzije može naslijediti od roditelja. Ako jedan od roditelja ima povišen krvni pritisak veći su izgledi za oboljevanje od hipertenzije nego ako oba roditelja imaju normalan krvni pritisak. Čak i kada roditelji imaju normalan krvni pritisak postoji mogućnost, iako rjeđe, za oboljevanje od hipertenzije (5). Istraživanja porodica i istraživanja bližanaca pokazala su da je hipertenzija porodična odlika (Tabela 1).

*Tabela 1. Neki od rizika za nastanak hipertenzije**

Grupa	Proporcija (%)
Opšta populacija	5
Oba roditelja s normalnim krvnim pritiskom	4
Jedan hipertenzivan roditelj	8-28
Oba hipertenzivna roditelja	25-45

*Iz: Burke W, Motulsky A G 1992 Hypertension. In: King R A, Rotter J I, Motulsky A G (eds) The genetic basis of common diseases. Oxford University Press. Oxford. Ch. 10.

Dosadašnja istraživanja ukazuju da je krvni pritisak u korelaciji sa stepenom srodstva (Tabela 2). Ovi nalazi ukazuju na važnost genetičkih faktora u hipertenziji.

*Tabela 2. Koeficijent korelacije visine krvnog pritiska kod različitih srodnika**

Grupa	Koeficijent korelacije
Braća i sestre	0,12-0,34
Roditelji/dijete	0,12-0,37
Dizigotni blizanci	0,25-0,27
Monozigotni blizanci	0,55-0,72

* Iz: Burke W, Motulsky A G 1992 Hypertension. In: King R A, Rotter J I, Motulsky A G (eds) The genetic basis of common diseases. Oxford University Press. Oxford. Ch. 10.

Pol također može igrati ulogu u genetici hipertenzije. Muškarci imaju veću vjerovatnoću da razviju hipertenziju nego žene iste dobi, iako se kod oba pola može razviti hipertenzija.

Bilo da genetika ili način života uzrokuje hipertenziju, visok krvni pritisak je uvijek bio otvoren za raspravu. Istraživanja sada sugeriraju da izbor životnog stila može izazvati genetičke sklonosti ka hipertenziji.

Kardiovaskularna genetika nastoji ispitati hipertenziju u višegeneracijskim familijama, u potrazi za vezom između genetike i načina života. Istraživanja su otkrila da, iako porodična anamneza nosi povećan rizik od hipertenzije, rizik čak i značajno raste kada su pušenje, alkohol i slaba fizička aktivnost ("sjededeći stil života") bili prisutni. Iako genetika sigurno igra ulogu u hipertenziji, izbor zdravog životnog stila može umanjiti rizik od razvoja hipertenzije (6-8).

Razmatranja o učestalosti hipertenzije imaju velike implikacije na istraživanja genetike hipertenzije. Kvalitativne osobine "hipertenzije" mogu biti predmetom klasičnih Mendelijanskih zakona organskog nasljeđivanja, dok kontinuirani "krvni pritisak" može biti posmatran kroz ne Mendelijanski kompleks osobina (9). Normalna unimodalna raspodjela krvnog pritiska u općoj populaciji podržava posljednje (10). Međutim, postoje rijetki monogeniski Mendelijanski oblici hipertenzije koji pokazuju da su barem neki oblici hipertenzije i možda čak i neke komponente krvnog pritiska objašnjive klasičnim Mendelijanskim zakonima (9).

Savremene studije heritabilnosti indiciraju da se sistolički i dijastolički krvni pritisak općenito procjenjuje u rasponu od 15 do 40%, odnosno 15 do 30% (11-13). Kod najbližih srodnika (braća i sestre) rizik od hipertenzije je u rasponu od 1,2 do 1,5 (14). Međutim, ove brojke su pod utjecajem i negenetičkih faktora, uključujući faktore okoliša i pogreške u mjerenjima, tako da veličina genetičkog uticaja može biti različita. Međutim, brojni su faktori koji ukazuju na stanovitu vezu između hipertenzije i genetike.

Drugi temeljni problem u genetici hipertenzije je definicija naslijeđenog fenotipa. Hipertenzija je bolest moderne civilizacije i izuzetno ovisi o okolišu, a posebice od prehrambenih faktora savremenog društva. Tako studije pokazuju da, na primjer, članovi plemena Luo imaju niži krvni pritisak u tradicionalnim ruralnim sredinama nego u urbanim sredinama u Nairobiju, a na osnovu koncentracije natrija i kalija u njihovom urinu (15). Dokazano je da kompleks renin-angiotenzin-aldosteron može igrati važnu ulogu u patogenezi hipertenzije u modernim društvima s visokim prehranbenim unosima kuhinjske soli (16).

Poznato je da četiri gena iz sastava renin-angiotenzin učestvuju u determinaciji hipertenzije i inhibiraju hidrosalinalnu regulaciju u ljudskom organizmu. Naučnici sa odjela Epidemiologije i genetike na Institutu znanosti o prehrani zajedno sa stručnjacima sa Sveučilišta „Federico II“ iz Napolija dokazali su četiri gena iz sastava renin-angiotenzin-a koja učestvuju u pojavi hipertenzije i ne dopuštaju hidrosalinalnu regulaciju u ljudskom tijelu. Genetičke varijante koje reduciraju eliminaciju natrija na razini bubrega povezane su s tripot većim rizikom od pojave hipertenzije. Oni su podvrgnuti periodičnim ispitivanjima kako bi se utvrdili metabolički, nutricionalni i genetički faktori koji se mogu povezati s kardiovaskularnim rizicima. U tri posto ispitanika su identificirani homozigoti za četiri genetičke varijante koje su povezane sa značajnim alteracijama bubrežne reapsorpcije natrija, te sa povišenim rizikom od hipertenzije. Već se odavno zna da mnogi nutricionistički i okolišni faktori kao što su pretjerana konzumacija soli i povišena tjelesna težina, utiču na razvoj hipertenzije, a genetičke studije bacaju novo svjetlo na molekularne mehanizme regulacije krvnog pritiska (5).

Ova razmatranja ukazuju na postojanje alela koji su povezani sa hipertenzijom (na primjer aleli za očuvanje natrija). Međutim pokušaji da se shvate genetičke osnove esencijalne hipertenzije kod čovjeka su još uvijek komplicirani. Studije koje se bave izučavanjem genetike hipertenzije na ljudima i životinjama su pristupi koji najviše obećavaju. Iako još uvijek slika genetike hipertenzije nije najjasnija, učinjeni su veliki koraci u njenom rasvjetljavanju u posljednjih deset godina (3).

Determinacija gena hipertenzije

Više od trideset različitih gena su pod istragom za njihovu ulogu u genetici hipertenzije. Malo je vjerovatno da je pojedinačni gen jedini krivac u razvoju hipertenzije. Međutim, više je vjerovatno da složene interakcije gena utiču na genetički rizik od visokog krvnog pritiska.

Najmanje tri varijante bubreg gena G proteina u kombinaciji s tipom receptora kinaze 4 (GRK4) su povezane s esencijalnom hipertenzijom (hipertenzija za koju se ne može naći medicinski uzrok). Otkriće GRK4 dovelo je do genetičkog testa za genetičke varijante, dopuštajući ljudima da nauče, ako su u opasnosti od hipertenzije kako bi prionuli na rano liječenje i napravili preventivne promjene u načinu života (3).

Daljnja otkrića vjerojatno identificiraju i druge faktore u genetici hipertenzije, povećavajući medicinsko razumijevanje uzroka hipertenzije što omogućava rano otkrivanje genetičkih faktora rizika. Trenutno, najbolji put je genetičko savjetovanje, nakon čega će uslijediti potrebne pretrage.

Identifikacija genskih determinanti

Kombinirajući kongeničko fino mapiranje, komparativne genomske instrumente (alate), ekspresiju gena niz resurse, transgenično spašavanje i “nokaut” tehnologije kod štakora daju snažan alat za otkrivanje novih gena za determinaciju kardiovaskularnih osobina (3).

Prvi uspješan primjer toga u kombinaciji strategije identifikacije gena kodiranja Cd36 kao glavnog faktora na inzulinsku rezistenciju i dislipidemiju u spontano hipertenzivnih štakora (SHR), potvrdio je transgeno spašavanje (17) i naknadni prenos na ljudsku populaciju (34-35).

Međutim, postavlja se pitanje o doprinosu Cd36 na hipertenziju. Ova pitanja su tek nedavno riješena implikacijom Cd36 kao determinante krvnog pritiska i rizika za hipertenziju, naročito identifikacijom deficijentne renalne ekspresije Cd36 (18). Savremena istraživanja genetike hipertenzije se baziraju na dvije osnovne interakcije: gen-gen i gen-okoliš.

Translacija rezultata od životinje do čovjeka

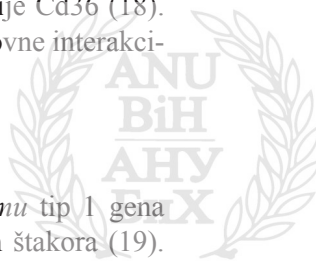
U novijim istraživanjima identificirana je glutaminska transferaza *mu* tip 1 gena (*Gstm1*) kao pozicioni kandidat za hipertenziju u posebno tretiranih štakora (19). Glutation S-transferaza je uključena u odbranu od oksidativnog stresa, a time predstavljaju i funkcionalne kandidate za hipertenziju. Potvrđeno je da smanjenje *Gstm1* gena i *Gstm1* proteinske ekspresije kod posebno tretiranih štakora (20).

Humani ortološki gen *Gstm1* je obećavajući kandidat gen za esencijalnu hipertenziju. Međutim, kada su se obavile određene komplementarne studije *GSTM* gena u hipertenziji involvirajući sekvencioniranje *GSTM* gena, genotipizaciju za brisanje *GSTM1* i studije u tri različite nezavisne skupine, ipak nije bilo u mogućnosti dokazati značajnu povezanost između bilo kojeg od ljudskih *GSTM* gena hipertenzija (21).

Ovo je očito negativan primjer koji pokazuje da direktna translacija nalaza u eksperimentalnim životinjskim modelima ljudskih bolesti nije bez istraživačkog izazova. Prema savremenim saznanjima ne postoje primjeri direktne translacije nalaza kod glodara na čovjeka u području genetike hipertenzije.

Monogene forme hipertenzije

U posljednjih deset godina učinjeni su značajni napori i ostvareni vidljivi rezultati u području rijetkih Mendelijanskih oblika hipertenzije. Ovi sindromi prisutni su kod



manje od 1% slučajeva humane što je omogućilo rasvjetljavanje genetike esencijalne hipertenzije (5).

Unatoč tome, Mendelijanski oblici hipertenzije su važni jer predstavljaju arhetip hereditarne hipertenzije, pokazuju važnost genske ekspresije bubrega i odgovornost u prometu vode i soli u u patogenezi hipertenzije. To može pomoći da shvatimo mehanizme koji se događaju u patogenezi esencijalne hipertenzije.

Mendelijanski oblici hipertenzije su naučno elaborirani i prezentirani u u Tabeli 3 (3). Treba napomenuti da uz prezentirane, postoje i dodatni sindromi koji su izvan ovog pregleda. Tako na primjer, gubitak funkcije mutacije gena aldosteron sintaze (CYP11B2) može dovesti do smanjenja razine aldosterona, hipovolemije, hipotenzije i šoka (3).

Ostali primjeri uključuju familijarne hyperaldosteronism tip II, kongenitalnu adrenalinsku hiperplaziju, mutacije u PPARG gena, hipertenziju i bradidaktiliju. Neki od ovih sindroma mogu biti uzrokovani mutacijama nekoliko gena od kojih neki još uvijek nisu lokalizirani u odnosu na gen, ili su pak lokalizirani, ali još uvijek nedostaju spoznaje o mehanizmima koji dovode do hipertenzije (3).

Zaključak

Esencijalna hipertenzija pogađa 20-30% svjetske populacije i uvjetuje signifikantnu proporciju kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta. Sa genetičkog aspekta, hipertenzija se poima kao multifaktorijalna bolest na poligenetičkoj osnovi. Različiti poremećaji krvnog pritiska genetički su determinisani od oko 15 do 40%.

Međutim, uz hereditarne faktore, hipertenzija je značajno ovisna i od ekoloških, odnosno okolinjskih faktora, te faktora ishrane. Najnovija istraživanja pokazuju da je krvni pritisak pod kontrolom ogromnog broja gena od kojih svaki ima relativno blagi efekat. To otežava otkriće gena koji utiču na variranje krvnog pritiska upotrebom tradicionalnih pristupa kao što su studije genskih kandidata i studije međusobnog srodstva.

Studije monogenskih formi hipertenzije otkrivaju novosti i robustne genske kandidate za humanu esencijalnu hipertenziju od kojih mnoge zahtjevaju i eksperimentalnu potvrdu. Jedan od modela da se rasvijetli genetika hipertenzije je „model miša“ i translacija na ljudski organizam. Tome treba dodati i savremene pristupe kroz studije genskih kandidata, studije srodnštva kao i genomske studije u širem smislu riječi.

Za procjenu genetičkih determinanti hipertenzije u bilo kojoj humanoju populaciji neophodne su studije procjene učestalosti poremećaja krvnog pritiska, ekoloških prilika sredine, dijetetskog statusa kao i drugih komplementarnih činilaca ovom kardiopatološkom sindromu.

Tabela 3. Mendelijanske forme hipertenzije (Prilagođeno prema Delles i sar. 2010) (3)

Poremećaj	Gen/Lokus	Početak poremećaja	Mehanizam bolesti	Karakteristike	Reference (Izvor)
Sindrom povezan s visokim krvnim pritiskom Glucorticoid-remediable aldosteronism	CYP11B2 CYP11B1 8q21	Druga ili treća dekada	Umnožavanje gena zbog nejednolikog crossing-over-a između sinteze aldosterona (CYP11B2) i steroida 11β-hidroksilaze (CYP11B1) gena. Rezultujući chimaeric gen kodira protein unutar regulacije ACTH-a sa aldosteronskom aktivnošću sinteze.	Normalne ili povišene razine aldosterona, unatoč potisnutim plazma renin aktivnostima. Hipokalemia i metabolički alkalosis su varijable povezanih nalaza. Egzogeni glukokortikoidi potpuno potiskuju izlučivanje aldosterona.	(22-25)
Prividni mineralokortikoid višak	HSD11B2 16q22	Djetinjstvo	Nedostatak enzima 11β-hidroksisteroid dehidrogenaze omogućuje kortizol za aktiviranje MR, što je rezultiralo hipertenzijom posredovanom od strane povećane aktivnosti epitelnih natrij kanala.	Hipokalemia i metabolički alkalosis u pratnji potisnute plazma renin aktivnosti i nepostojanja cirkulacije aldosterona.	(26,27)
Pogoršanje hipertenzije u trudnoći	NR3C2 4q31	Prije druge dekade	Missense mutacija, S810L, mineralokortikoid receptor uzrokuje normalnu aktivaciju aldosterona, ali i aktivaciju ligandi koji su obično tihi i antagonistički (npr. progesteron).	Pogoršanje tokom trudnoće zbog povećane razine progesterona.	(28)
Liddle sindrom	SCNN1B 12p13 SCNN1G 16p12	Adolescencija	Mutacije u bilo β ili γ dijelu epitelnih natrij kanala brišu svoje citoplazmatske C završetke i to se rezultira povećanom aktivnošću kanala.	Povezane sa hipokalemik alkalosis, potisnut nivo plazma renin aktivnosti, i niske razine aldosterona u plazmi.	(29)
Pseudohyperaldosteronism tipa II (Gordon sindrom)	WNK1, 12p13 WNK4, 17q21	Druga ili treća dekada	WNK kinaze su izražene u distalnom nefronu te su uključene u kontrolu bubrežne elektrolita homeostaze.	Hipokalemija i nizak nivo aldosterona. Osjetljiva na liječenje sa tiazidnim diureticima.	(30)

Literatura

1. P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P. Muntner, P.K. Whelton, J. He, Global burden of hypertension: analysis of worldwide data, *Lancet* 365 (2005) 217–223.
2. C.M. Lawes, H.S. Vander, A. Rodgers, Global burden of blood-pressure-related disease, 2001, *Lancet* 371 (2008) 1513–1518.
3. Ch.Delles, M.W. McBride, D. Graham, S. Padmanabhan, A.F. Dominiczak, Genetics of hypertension: From experimental animals to humans. *Biochimica et Biophysica Acta* 1802 (2010) 1299–1308
4. G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, G. Grassi, A.M. Heagerty, S.E. Kjeldsen, S. Laurent, K. Narkiewicz, L. Ruilope, A. Rynkiewicz, R.E. Schmieder, H.A. Boudier, A. Zanchetti, A. Vahanian, J. Camm, R. De Caterina, V. Dean, K. Dickstein, G. Filippatos, C. Funck-Brentano, I. Hellemans, S.D. Kristensen, K. McGregor, U. Sechtem, S. Silber, M. Tendera, P. Widimsky, J.L. Zamorano, S. Erdine, W. Kiowski, E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, L.H. Lindholm, M. Viigimaa, S. Adamopoulos, E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, V. Bertomeu, D. Clement, S. Erdine, C. Farsang, D. Gaita, G. Lip, J.M. Mallion, A.J. Manolis, P.M. Nilsson, E. O'Brien, P. Ponikowski, J. Redon, F. Ruschitzka, J. Tamargo, P. van Zwieten, B. Waeber, B. Williams, Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *J. Hypertens.* 25 (2007) 1105–1187.
5. P.D. Turnpenny, S. Ellard, *Emerijevi osnovi medicinske genetike*, DataStatus, Beograd (2009) 9.422
6. American Heart Association Staff. (2009). Smoking, drinking, lack of exercise interact with genes to increase risk of hypertension. Retrieved January 22, 2010, from the American Heart Association Web site: <http://americanheart.mediaroom.com/index.php?s=43&item=752>. DeCODEme Staff. (n.d.). Hypertension. Retrieved January 22, 2010, from the DeCODEme Web site: <http://www.decode.com/hypertension>.
7. HealthAssist Staff. (n.d.). High blood pressure causes, symptoms, risk factors. Retrieved January 25, 2010, from the HealthAssist Web site: <http://www.healthassist.net/conditions/high-blood-pressure.shtml>.
8. University of Virginia Health System Staff. (2002). Researchers identify genetic causes of hypertension. Retrieved January 22, 2010, from the University of Virginia Health System Web site: <http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/news/archives02/kidney-gene.cfm>.
9. S. Padmanabhan, C. Delles, A.F. Dominiczak, Genetic factors in hypertension. *Arch. Med. Sci.* 5 (2A) (2009) S212–S219.
10. O.A. Carretero, S. Oparil, Essential hypertension. Part I: definition and etiology, *Circulation* 101 (2000) 329–335.
11. M. Feinleib, R.J. Garrison, R. Fabsitz, J.C. Christian, Z. Hrubec, N.O. Borhani, W.B. Kannel, R. Rosenman, J.T. Schwartz, J.O. Wagner, The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results, *Am. J. Epidemiol.* 106 (1977) 284–285.
12. J.G. Mongeau, P. Biron, C.F. Sing, The influence of genetics and household environment upon the variability of normal blood pressure: the Montreal Adoption Survey, *Clin. Exp. Hypertens. A* 8 (1986) 653–660.
13. J.A. Staessen, J. Wang, G. Bianchi, W.H. Birkenhager, Essential hypertension, *Lancet* 361 (2003) 1629–164

14. M. Caulfield, P. Munroe, J. Pembroke, N. Samani, A. Dominiczak, M. Brown, N. Benjamin, J. Webster, P. Ratcliffe, S. O'Shea, J. Papp, E. Taylor, R. Dobson, J. Knight, S. Newhouse, J. Hooper, W. Lee, N. Brain, D. Clayton, G.M. Lathrop, M. Farrall, J. Connell, Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension, *Lancet* 361 (2003) 2118–2123.
15. N. Poulter, K.T. Khaw, B.E. Hopwood, M. Mugambi, W.S. Peart, G. Rose, P.S. Sever, Blood pressure and its correlates in an African tribe in urban and rural environments, *J. Epidemiol. Community Health* 38 (1984) 181–185.
16. H.R. Brunner, H. Gavras, Is the renin system necessary? *Am. J. Med.* 69 (1980) 739–745.
17. M. Pravenec, V. Landa, V. Zidek, A. Musilova, L. Kazdova, N. Qi, J. Wang, E. St Lezin, T.W. Kurtz, Transgenic expression of CD36 in the spontaneously hypertensive rat is associated with amelioration of metabolic disturbances but has no effect on hypertension, *Physiol. Res.* 52 (2003) 681–688.
18. M. Pravenec, P.C. Churchill, M.C. Churchill, O. Viklicky, L. Kazdova, T.J. Aitman, E. Petretto, N. Hubner, C.A. Wallace, H. Zimdahl, V. Zidek, V. Landa, J. Dunbar, A. Bidani, K. Griffin, N. Qi, M. Maxova, V. Kren, P. Mlejnek, J. Wang, T.W. Kurtz, Identification of renal Cd36 as a determinant of blood pressure and risk for hypertension, *Nat. Genet.* 40 (2008) 952–954.
19. M.W. McBride, F.J. Carr, D. Graham, N.H. Anderson, J.S. Clark, W.K. Lee, F.J. Charchar, M.J. Brosnan, A.F. Dominiczak, Microarray analysis of rat chromosome 2 congenic strains, *Hypertension* 41 (2003) 847–853.
20. M.W. McBride, M.J. Brosnan, J. Mathers, L.I. McLellan, W.H. Miller, D. Graham, N. Hanlon, C.A. Hamilton, J.M. Polke, W.K. Lee, A.F. Dominiczak, Reduction of *Gstm1* expression in the stroke-prone spontaneously hypertension rat contributes to increased oxidative stress. *Hypertension* 45 (2005) 786–792.
21. C. Delles, S. Padmanabhan, W.K. Lee, W.H. Miller, M.W. McBride, J.D. McClure, N.J. Brain, C. Wallace, A.C. Marcano, R.E. Schmieder, M.J. Brown, M.J. Caulfield, P.B. Munroe, M. Farrall, J. Webster, J.M. Connell, A.F. Dominiczak, Glutathione S-transferase variants and hypertension, *J. Hypertens.* 26 (2008) 1343–1352.
22. D.J. Sutherland, J.L. Ruse, J.C. Laidlaw, Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone, *Can. Med. Assoc. J.* 95 (1966) 1109–1119.
23. R.P. Lifton, R.G. Dluhy, M. Powers, G.M. Rich, S. Cook, S. Ulick, J.M. Lalouel, A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension, *Nature* 355 (1992) 262–265.
24. R.P. Lifton, R.G. Dluhy, M. Powers, G.M. Rich, M. Gutkin, F. Fallo, J.R. Gill Jr., L. Feld, A. Ganguly, J.C. Laidlaw, Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase, *Nat. Genet.* 2 (1992) 66–74.
25. L. Pascoe, K.M. Curnow, L. Slutsker, J.M. Connell, P.W. Speiser, M.I. New, P.C. White, Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism results from hybrid genes created by unequal crossovers between CYP11B1 and CYP11B2, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89 (1992) 8327–8331.
26. T. Mune, F.M. Rogerson, H. Nikkila, A.K. Agarwal, P.C. White, Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 betahydroxysteroid dehydrogenase, *Nat. Genet.* 10 (1995) 394–399.
27. P.M. Stewart, Z.S. Krozowski, A. Gupta, D.V. Milford, A.J. Howie, M.C. Sheppard, C.B. Whorwood, Hypertension in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess due to

- mutation of the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene, *Lancet* 347 (1996) 88–91.
28. D.S. Geller, A. Farhi, N. Pinkerton, M. Fradley, M. Moritz, A. Spitzer, G. Meinke, F.T. Tsai, P.B. Sigler, R.P. Lifton, Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy, *Science* 289 (2000) 119–123.
29. R.A. Shimkets, D.G. Warnock, C.M. Bositis, C. Nelson-Williams, J.H. Hansson, M. Schambelan, J.R. Gill Jr., S. Ulick, R.V. Milora, J.W. Findling, Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel, *Cell* 79 (1994) 407–414.
30. K.T. Kahle, A.M. Ring, R.P. Lifton, Molecular physiology of the WNK kinases, *Annu. Rev. Physiol.* 70 (2008) 329–355.



FIZIOLOGIJA PLUĆNE CIRKULACIJE I PATOFIZIOLOGIJA PLUĆNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Emina Nakaš-Ićindić, Nermina Babić**

Sažetak

Osnovne karakteristike plućne cirkulacije su niži pritisak, velika popustljivost, manji otpor i veliki kapacitet krvnog korita. U regulaciju tonusa krvnih sudova uključeni su nervni i hormonalni faktori. Regulacija lokalnog krvnog protoka se odvija uglavnom preko vegetativnog nervnog sistema. Značajnu ulogu u kontroli tonusa zida krvnih sudova koji sadrže glatke mišićne stanice imaju i vazoaktivne supstance koje izazivaju ili vazokonstrikciju ili vazodilataciju. Glatki mišići arteriola imaju visoki stepen spontane aktivnosti, miogenog tonusa koji uzrokuje njihovu kontrakciju neovisnu od nervnih, hormonalnih ili parakrinih uticaja. Tako se uspostavlja bazalni nivo kontrakcije koji se može mjenjati djelovanjem vazoaktivnih supstanci.

Plućna arterijska hipertenzija, PAH je hronična bolest krvnih sudova pluća, karakterizirana progresivnim porastom plućne vaskularne rezistencije i posljedično plućnog arterijskog pritiska

Patogeneza PAH je kompleksna i multifaktorijalna. Mehanizmi odgovorni za razvoj i perzistiranje hipertenzije u PAH još uvijek su nedovoljno poznati. U posljednje vrijeme ističe se značaj disfunkcije endotela plućnih krvnih sudova u patogenezi ove bolesti. Uzrok može biti hipoksija, upala, tangencijalna napetost-shear stress, reakcija na unos nekih lijekova ili toksina. U brojnim studijama ukazuje se da u patogenezi PAH značajnu ulogu ima smanjena produkcija prostaciklina i azotnog oksida (NO), te povećana sinteza endotelina-1. Ističe se značaj i drugih vazoaktivnih tvari, kao npr. vazoaktivnog intestinalnog peptida, tromboksana A₂, serotonina, angiotenzina II, acetilholina.

Promijenjen odnos vazoaktivnih tvari u plućnim krvnim sudovima utječe na vaskularni tonus, uzrokuje endotelnu proliferaciju, proliferaciju glatkih mišićnih stanica i remodeliranje krvnih sudova iako još nije sasvim jasno da li su ove promjene uzrok bolesti ili su rezultat oštećenja krvnih sudova zbog progresije bolesti.

Ključne riječi: plućna cirkulacija, plućna arterijska hipertenzija

* Katedra za fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Sarajevu, Bosna i Hercegovina

Fiziologija plućne cirkulacije

U plućima postoje dvije vrste krvotoka, nutritivni i funkcionalni. Nutritivni snabdijeva krvlju plućne strukture, a funkcionalni učestvuje u razmjeni gasova između alveolarnog zraka i krvi. Funkcionalni krvotok u plućima započinje arterijom pulmonalis koja se nakon izlaska iz desne komore nakon kraćeg toka grana u 2 arterije, a one potom na krvne sudove sa promjerom koji se progresivno smanjuje. Grananje krvnih sudova prati grananje bronhijalnog zračnog stabla. U području alveola formira se bogata mreža plućnih kapilara koja učestvuje u razmjeni gasova između alveolarnog zraka i krvi i obezbjeđuje da se ta razmjena obavi u veoma kratkom vremenu. Iz kapilara nastaju venski krvni sudovi koji teku kroz vezivno tkivo pluća i vraćaju oksigeniranu krv u lijevu stranu srca. Osnovne karakteristike funkcionalnog krvotoka u plućima su nizak pritisak pod kojim krv dolazi iz desne komore, velika popustljivost, manji otpor i veliki kapacitet krvnih sudova. Plućni krvni sudovi se ponašaju kao pasivne rastegljive cijevi koje se šire sa povišenjem pritiska, a sužavaju kad se pritisak u njima snižava. Plućna arterija u odnosu na aortu ima mnogo tanji zid. Promjer krvnih sudova u plućnoj cirkulaciji je u odnosu na odgovarajuće krvne sudove u sistemskeoj cirkulaciji veći. Arteriole u svojoj građi imaju oskudan mišićni sloj. Plućni kapilari su široki, sa brojnim anastomozama (1).

Pritisci u plućnom krvotoku su mnogo niži nego u sistemskeom. Srednji pritisak u plućnoj arteriji je oko 2,1 kPa, sistolni oko 3,3 kPa, a dijastolni oko 1,1 kPa. U fazi izometrijske relaksacije nakon zatvaranja pulmonalnih zalistaka pritisak u desnoj komori naglo pada na dijastolnu vrijednost od 0 do 0,1 kPa. U plućnoj arteriji pritisak se snižava sporije zbog otjecanja krvi kroz plućne kapilare. Srednji arterijski pritisak u plućnim kapilarama iznosi približno 0,9 kPa. U velikim plućnim venama i u lijevom atriju pritisak je oko 0,3 kPa.

Otpor u plućnom krvotoku je mnogo je niži nego u sistemskeom i iznosi oko 0,14 jedinica perifernog otpora ili jednu sedminu otpora u sistemskeom krvotoku i, od ukupnog volumena krvi koji ispunjava cirkulatornin sistem oko 450 mL ili 9 % se nalazi u krvnim sudovima pluća. Od toga se oko 70 mL krvi nalazi u kapilarama, a preostali dio je podjednako raspoređen u arterijama i venama. Zbog automatske kontrole raspodjele protoka u plućima krv se raspoređuje u područja pluća koja su bolje ventilirana. Kada se parcijalni pritisak kisika u alveolarnom zraku snizi, krvni sudovi oko alveola se sužavaju a otpor protjecanju krvi se povećava. Krv se preusmjerava u bolje ventilirana područja. To je suprotno reakciji krvnih sudova u sistemskeoj cirkulaciji gdje sniženje parcijalnog pritiska kisika izaziva vazodilataciju. Pretpostavlja se da stanice alveolarnog epitela kod hipoksije luče neku vazokonstriksijsku tvar koja podstiče konstrikciju malih arterija i arteriola oko alveola.

Protok krvi kroz pluća jednak je srčanom minutnom volumenu i u jedinici vremena ista količima krvi prođe kroz plućnu i sistemskeu cirkulaciju. Na regionalni protok krvi u plućima utiče razlika pritisaka od oko 3,0 kPa između vrha i baze pluća koja se javlja zbog efekta gravitacije. Kod osobe koja stoji pritisak u krvnim sudovima

u plućnim vrhovima je oko 2,0 kPa niži od pritiska u nivou srca, dok je u bazalnim područjima pluća za oko 1,0 kPa viši. U uspravnoj poziciji tijela protok krvi je najmanji kroz plućne vrhove, a najveći kroz bazalna područja pluća. U supinoj poziciji protok je podjednak kroz sva područja pluća.

Protok krvi kroz plućnu kapilarnu mrežu zavisi od odnosa dva suprotno usmjerena pritiska, hidrostatskog pritiska krvi, s jedne strane, i pritiska zraka u alveolama, s druge strane. U odnosu na protok krvi kroz pluća postoje tri zone:

Zona 1 sa najmanjim protokom zbog kolapsa kapilarnih krvnih sudova koji se javlja zbog toga što je lokalni pritisak zraka u alveolama viši od hidrostatskog pritiska u kapilarama. U ovim uslovima nema protoka krvi kroz ove krvne sudove ni u jednom dijelu srčanog ciklusa.

Zona 2 sa protokom koji je veći nego u zoni 1. S obzirom da je sistolni krvni pritisak u plućima viši, a dijastolni niži od pritiska zraka u alveolama javlja se intermitentni protok krvi samo za vrijeme najvišeg arterijskog pritiska.

Zona 3 ima najveći krvni protok. Kontinuiran protok krvi je moguć zahvaljujući tome što je kapilarni pritisak viši od alveolarnog tokom cijelog srčanog ciklusa.

U normalnim uvjetima postoje samo zona 2 i 3. Zona 2 postoji u plućnim vrhovima, a zona 3 u svim donjim dijelovima pluća. U ležećem položaju, protok u cijelim plućima je u zoni 3. Protok krvi u zoni 1 javlja se samo u patološkim stanjima kod osobe koja stoji kada je arterijski krvni pritisak izrazito snižen, usljed hemoragije ili osoba koja stoji diše uz pozitivan pritisak zraka (2).

U regulaciju tonusa krvnih sudova u sastavu plućne cirkulacije uključeni su nervni i humoralni faktori. Regulacija lokalnog krvnog protoka se odvija uglavnom preko vegetativnog nervnog sistema. Svi krvni sudovi izuzev velikih arterija blizu srca koji imaju malo mišićnih elemenata u strukturi zida, metarteriola, prekapilarnih sfinktera i kapilara imaju autonomnu inervaciju. Značajnu ulogu u kontroli tonusa zida krvnih sudova koji sadrže glatke mišićne stanice imaju vazoaktivne substance koje izazivaju ili vazokonstrikciju (endotelin, noradrenalin, angiotenzin II) ili vazodilataciju (azotni oksid, prostaglandini). Glatki mišići arteriola imaju visoki stepen spontane aktivnosti, miogenog tonusa koji uzrokuje njihovu kontrakciju neovisnu od nervnih, hormonalnih ili parakrinih uticaja. Tako se uspostavlja bazalni nivo kontrakcije koji se može mijenjati djelovanjem vazoaktivnih supstanci (1).

Patofiziologija plućne arterijske hipertenzije (PAH)

Plućna arterijska hipertenzija je prvi put opisana 1891. godine kao "skleroza plućnih arterija". PAH je hronična bolest krvnih sudova pluća, karakterizirana progresivnim porastom plućne vaskularne rezistencije i posljedično plućnog arterijskog pritiska (3). Plućna hipertenzija se dijagnosticira kada je sistolni pritisak u plućnoj arteriji iznad 3,3 kPa (30 mmHg) ili ako je srednji arterijski pritisak iznad 25 mmHg (ili 30 mmHg u toku fizičkog opterećenja) (4).

Početni uzrok rasta plućne vaskularne rezistencije je vazokonstrikcija plućnih krvnih sudova. Progresijom bolesti dolazi do funkcionalnih i strukturnih promjena sa remodeliranjem krvnih sudova, što posljedično dovodi do opterećenja desne komore (5).

Patogeneza PAH je kompleksna i multifaktorijalna. Mehanizmi odgovorni za razvoj i perzistiranje hipertenzije u PAH još uvijek su nedovoljno poznati.

U posljednje vrijeme ističe se značaj disfunkcije vaskularnog plućnog endotela u patogenezi ove bolesti. Endotelna disfunkcija, uzrokovana različitim faktorima kao što su hipoksija (6), upala, tangencijalna napetost-shear stress, reakcija na unos nekih lijekova ili toksina usljed genske predispozicije, vodi poremećaju u produkciji vazokonstriktorskih i vazodilatorskih tvari. Od ovih vazoaktivnih tvari, u brojnim studijama ističe se da u patogenezi PAH značajnu ulogu ima smanjena produkcija prostaciklina i azotnog oksida (NO), te povećana sinteza endotelina-1 (7, 8, 9). Pored ovih, ističe se značaj i drugih vazoaktivnih tvari, kao npr. vazoaktivni intestinalni peptid, tromboksan A2, serotonin, angiotenzin 2, acetilholin.

Rezultati nekih studija ukazuju na to da PAH može biti rezultat funkcionalnog poremećaja naponom reguliranih kalijumovih kanala u glatkim mišićnim stanicama plućnih arterija (10). Disfunkcija kalijumovih kanala može imati važnu ulogu u nastanku sekundarne plućne hipertenzije usljed hronične hipoksije. Hipoksija inhibira aktivne kalijumove kanale. Time se onemogućava izlazak kalijumovih jona iz stanice. Stanica ostaje depolarizirana, otvaraju se kalcijски kanali ovisni o naponu i joni kalcija ulaze u stanicu, što rezultira vazokonstrikcijom zbog kontrakcije glatkih mišićnih stanica. Hipoksija, kao značajan uzrok nastanka PAH, može djelovati i posredstvom drugih mehanizama. Stimulacija alfa 1 adrenergičkih receptora izaziva direktnu aktivaciju glatkih mišićnih stanica preko specifičnog G-proteina. Također, hipoksija mijenja odnos između vazokonstriktorskih i vazodilatorskih tvari sintetiziranih u endotelnim stanicama plućnih krvnih sudova, podstiče u plućnoj cirkulaciji sintezu endotelina, snažnog vazokonstriktora. Serotonin ima također vazokonstriktorno djelovanje. Interesantno je da pacijenti sa PAH imaju veću koncentraciju serotonina u plazmi u odnosu na zdrave osobe, a suprotno tome imaju manju koncentraciju u trombocitima (primarno skladište serotonina na periferiji).

Suvremeni farmakološki pristup u vođenju PAH se zasniva na različitim tretmanima kojima se moduliraju poremećaji u putevima prostaciklina, endotelina i azotnog oksida. Nakon što su pokazali efikasnost u randomiziranim kontroliranim studijama odobreni su za korištenje kod pacijenata sa uznapredovalim oblikom PAH (11).

Promijenjen odnos vazoaktivnih tvari u plućnim krvnim sudovima utječe na vaskularni tonus, uzrokuje endotelnu proliferaciju, proliferaciju glatkih mišićnih stanica i remodeliranje krvnih sudova iako još nije sasvim jasno da li su ove promjene uzrok bolesti ili su rezultat oštećenja krvnih sudova zbog progresije bolesti.

Literatura:

1. Lingapappa V.R, Farey K, Physiological Medicine, a clinical approach to basic medical physiology, Mc Graw-Hill, 2000, 373-376
2. Guyton, A. C., Hall E.J. Medicinska fiziologija, Medicinska naklada 2006, 444-450
3. Tomulić V, Vitezić D, Zaputović L. Plućna arterijska hipertenzija – rijetka i teška bolest. Medix 2010;87/88:172-6.
4. Sun X, Hansen J, Oudiz R, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2001;104(4):429-35.
5. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004;351(16):1655-65.
6. Evans AM, Hardie DG, Peers C, Mahmoud A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms of oxygen-sensing. Curr Opin Anaesthesiol. 2011 Feb;24(1):13-20.
7. Giaid, A, Yanagisawa, M, Langleben, D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1993; 328:173.
8. Giaid, A, Saleh, D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995; 333:214.
9. Archer, SL, Djaballah, K, Humbert, M, et al. Nitric oxide deficiency in fenfluramine- and dexfenfluramine-induced pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1061.
10. Yuan, XJ, Wang, J, Juhaszova, et al. Attenuated K⁺ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 351:726.
11. Callaghan, O. Emerging treatments for pulmonary arterial hypertension. Clin Respir J. 2008 Jul;2(3):132-40.



PRIMARNA I SEKUNDARNA PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

*Vesna Loza**

Sažetak

Plućna hipertenzija je hemodinamsko patofiziološko stanje definirano kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog pritiska preko 25 mmHg u mirovanju mjereno kateterizacijom desnog srca, odnosno preko 35 mmHg u toku napora. Danas se koristi najnovija klinička klasifikacija (2008.) plućne hipertenzije Evropskog udruženja kardiologa i Evropskog udruženja pulmologa. Plućna hipertenzija gotovo je uvijek posljedica povišene vaskularne rezistencije, povećanog protoka krvi kroz pluća ili kombinacije ova dva stanja. Od drugih oboljenja koji mogu uzrokovati plućnu hipertenziju ističu se hronična opstruktivna plućna bolest (HOPB) te bolest lijevog srca. Zaduha se u početku javlja samo u opterećenju a poslije i kod malih tjelesnih napora i u mirovanju. Kod plućne hipertenzije koja je povezana sa ostalim bolestima (ranije nazvana sekundarna plućna hipertenzija), dominiraju simptomi osnovne bolesti. Kod teške plućne hipertenzije javljaju se simptomi i znakovi disfunkcije i popuštanja desnog srca, a kod uznapredovale bolesti cijanoza i batičasti prsti. Diferencijalno dijagnostički ponajprije treba isključiti: ishemijsku bolest srca, te druge bolesti koje su praćene zaduhom i bolovima u grudnom košu. Osnovu dijagnostike plućne hipertenzije čine 3 koraka: EKG, RTG srca i pluća te Doppler ultrazvuk. Za konačnu procjenu težine plućne hipertenzije i utvrđivanje etiologije potrebno je uraditi kateterizaciju desnog srca i plućne cirkulacije. U terapiji se koriste selektivni plućni vazodilatatori: kisik, prostaglandini (prostaciklin; PGI₂, iloprost, trepostinil, beraprost), NO, a od neselektivnih najčešće su u primjeni kalcijevi antagonisti. Od novijih neselektivnih vazodilatatora primjenjuju se inhibitori fosfodiesteraze (sildenafil, dipiridamol) te antagonisti endotelinskih receptora (bosentan).

Ključne riječi: plućna hipertenzija, zaduha, EKG, vazodilatatori

Uvod

“Iako nije rijetka, o njoj se malo zna...”
“Nije astma, nije anemija, nije HOPB...”

Plućna hipertenzija je veoma podmuklo oboljenje koje pogađa sve uzraste.

Plućna hipertenzija je hemodinamsko patofiziološko stanje definirano kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog pritiska preko 25 mmHg u mirovanju mjereno

* Klinika za bolesti srca i reumatizam KCU Sarajevo, Bosna i Hercegovina

kateterizacijom desnog srca, odnosno preko 35 mmHg u toku napora. Plućna hipertenzija se tradicionalno dijelila na dvije skupine: *primarnu* kojoj je uzrok nepoznat te *sekundarnu* koja je povezana sa nekom drugom bolešću. Danas se koristi najnovija klinička klasifikacija (2008.) plućne hipertenzije Evropskog udruženja kardiologa i Evropskog udruženja pulmologa. Prema toj klasifikaciji, sva klinička stanja sa plućnom hipertenzijom klasificirana su u pet grupa sa različitim patološkim, patofiziološkim i terapijskim osobinama.

1. PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA (PAH)

1.1. Idiopatska

1.2. Nasljedna

1.2.1. KMPR2 (koštani morfogenetski protein receptor)

1.2.2. ALK 1 (aktivna receptor-slična kinaza 1 gen) , endoglin (sa ili bez nasljedne hemoragijske teleangiektazije)

1.2.3. Nepoznata

1.3. Inducirana lijekovima i toksinima

1.4. Povezana sa drugim oboljenjima:

1.4.1. Bolestima vezivnog tkiva

1.4.2. HIV infekcijom

1.4.3. Portalnom hipertenzijom

1.4.4. Kongenitalnom srčanom bolešću

1.4.5. Šistozomijazom

1.4.6. Hroničnom hemolitičkom anemijom

1.5. Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta

1. Plućna veno-okluzivna bolest i/ili plućna kapilarna hemangiomatoza

2. PLUĆNA HIPERTENZIJA ZBOG BOLESTI LIJEVOG SRCA

2.1. Sistolna disfunkcija

2.2. Dijastolna disfunkcija

2.3. Valvularna bolest

3. PLUĆNA HIPERTENZIJA ZBOG PLUĆNE BOLESTI I/ILI HIPOKSEMIJE

3.1. Hronična opstruktivna plućna bolest

3.2. Intersticijalna plućna bolest

3.3. Druge plućne bolesti sa miješanom restriktivnom i opstruktivnom šemom

3.4. Poremećaji disanja usljed spavanja

3.5. Poremećaji alveolarne hipoventilacije

3.6. Hronično izlaganje većim nadmorskim visinama

3.7. Razvojne abnormalnosti

4. HRONIČNA TROMBOEMBOLIJSKA PLUĆNA HIPERTENZIJA

5. PLUĆNA HIPERTENZIJA SA NEJASNIM I/ILI MULTIFAKTORIJALNIM MEHANIZMIMA

5.1. Hematološki poremećaji: mijeloproliferativne bolesti, splenektomija

5.2. Sistemske bolesti: sarkoidoza, histiocitoza, neurofibromatoza, vaskulitis

5.3. Metabolički poremećaji: bolest odlaganja glikogena, poremećaji štitne žlijezde

5.4. Druge: opstrukcije tumorom, fibrozni medijastinitis, hronično renalno popuštanje na dijalizi



Patofiziologija plućne hipertenzije

Plućna hipertenzija gotovo je uvijek posljedica povišene vaskularne rezistencije, povećanog protoka krvi kroz pluća ili kombinacije ova dva stanja. Progresijom bolesti dolazi do remodeliranja krvnih žila te brojnih funkcionalnih i strukturnih promjena pri čemu su patoanatomske promjene u plućnoj vaskularnoj mreži najizraženije na malim plućnim arterijama i arteriolama. Inicijalni patofiziološki poremećaj u plućnoj hipertenziji jeste vazokonstrikcija do koje dolazi zbog disfunkcije endotela i/ili hipoksije. Disfunkcija endotelних ćelija dovodi do neravnoteže vazokonstriktorskih i vazodilatorskih medijatora sa preovladavanjem vazokonstriktorskih faktora.

Mehanizmi pomoću kojih hipoksija uzrokuje vazokonstrikciju:

1. Inhibicija K^+ kanala u glatkim mišićnim ćelijama plućnih arterija i posljedičnom depolarizacijom i otvaranjem Ca^{++} kanala
2. Stimulacija alfa₁ adrenergičkih receptora
3. Prostaglandinski mehanizam: promjena odnosa između vazokonstriktorskih (PGF_2 , PGA_2 , tromboksan) i vazodilatorskih prostaglandina (PGE_2 , prostaciklin) u endotelnim ćelijama plućnih krvnih žila. Učinak sličan prostaciklinu ima NO kao produkt endotela
4. Sinteza endotelina, snažnog vazokonstriktora u plućnoj cirkulaciji

Idiopatska plućna hipertenzija nastaje u predisponiranih osoba kao posljedica gutbitka integriteta endotelnih ćelija koje i uz normalnu histološku sliku mogu imati abnormalnu funkciju.

Značajnu ulogu u razvoju idiopatske plućne hipertenzije ima i poremećaj autonomnog živčanog sistema te funkcionalne i morfološke promjene glatkih mišićnih ćelija plućnih arterija.

Ulogu u nastanku imaju i tromboze in situ u malim plućnim arterijama koje nastaju zbog lokanog stanja hiperkoagulabilnosti uzrokovanog disfunkcijom endotela, povećanom aktivnošću trombocita i smanjenom fibrinolizom.

Plućna arterijska hipertenzija je kliničko stanje karakterizirano prisustvom prekapi-larne plućne hipertenzije u odsustvu drugih uzroka kao što je npr. plućna hipertenzija zbog plućne bolesti, hronična tromboembolijska plućna hipertenzija itd.

Plućna arterijska hipertenzija uključuje različite forme koje dijele sličnu kliničku sliku.

Plućna arterijska hipertenzija bi se trebala razmatrati kao diferencijalna dijagnoza kod izrazite dispneje, sinkope, angine i/ili progresivnog smanjenja kapaciteta vježbanja posebno kod pacijenata bez očiglednih riziko faktora, simptoma ili znakova uobičajenih kardiovaskularnih i respiratornih poremećaja.

Lijekovi koji mogu izazvati plućnu arterijsku hipertenziju i nivo rizika:

- sigurno izazivaju: lijekovi supresori apetita: aminorex, fenfluramin, benfluorex

- vjerovatno izazivaju: amfetamini, L-triptofan
- moguć rizik: kokain, hemoterapeutici, SSRI, pergolid (agonist dopaminskih receptora)
- vjerovatno ne izazivaju: oralni kontraceptivi

Od drugih oboljenja koji mogu uzrokovati plućnu hipertenziju ističu se hronična opstruktivna plućna bolesti (HOPB) te bolest lijevog srca.

Kod bolesnika sa HOPB plućna hipertenzija je blagog oblika, srednji plućni arterijski pritisak iznosi do 35 mmHg, sporo progredira.

Kod bolesnika sa razvijenim plućnim srcem, srednji plućni arterijski pritisak je rijetko veći od 50 mmHg.

Kod bolesnika koji od početka imaju visok plućni arterijski pritisak ili brzu progresiju bolesti treba misliti i na ostale uzroke plućne hipertenzije pri čemu treba imati u vidu da sa starenjem raste pritisak u plućnoj arteriji i to do 30% kod osoba starijih od 45 godina.

Idiopatska plućna hipertenzija je rijetka sa incidencom 2 bolesnika na milion stanovnika.

Češća je kod žena (oko 70% svih oboljelih su žene) i to mlađe životne dobi (prosječna dob 35 godina) za što se okrivljava estrogen koji povećava broj alfa₁ adrenergičkih receptora u plućnoj cirkulaciji.

6% otpada na porodičnu plućnu hipertenziju, a gen koji se povezuje sa nasljeđivanjem se nasljeđuje autosomnodominantno.

Simptomi plućne hipertenzije su nespecifični: zaduha (kod 80% pacijenata), umor, (pre)sinkopa.

Zaduha se u početku javlja samo u opterećenju a poslije i kod malih tjelesnih napora i u mirovanju. Bolesnici se mogu žaliti i na bol sličnu anginoznoj koja je posljedica opterećenja i ishemije desnog ventrikula.

Kod plućne hipertenzije koja je povezana sa ostalim bolestima (ranije nazvana sekundarna plućna hipertenzija), dominiraju simptomi osnovne bolesti.

Kod teške plućne hipertenzije javljaju se simptomi i znakovi disfunkcije i popuštanja desnog srca, a kod uznapredovale bolesti cijanoza i batičasti prsti.

Diferencijalno dijagnostički ponajprije treba isključiti: ishemijsku bolest srca, druge bolesti koje su praćene zaduhom i bolovima u grudnom košu npr.: perikarditis, pleuritis, pneumonija, pneumotoraks, disekcija aorte.

Dijagnoza plućne hipertenzije

Osnovu dijagnostike plućne hipertenzije čine 3 koraka: EKG (dilatacija desnog atrija i hipertrofija desnog ventrikula, RTG srca i pluća (kardiomegalija i proširenje plućnih arterija, Doppler ultrazvuk.

Devijacija osovine udesno sa dilatacijom desnog atrija, hipertrofija desnog ventrikula su EKG pokazatelji patnje desnog ventrikula zbog plućne hipertenzije.

Prominencija hilusa plućnih arterija, smanjen periferni žilni crtež, povećanje desnog ventrikula u retrosternalni prostor su RTG znaci koji ukazuju na plućnu hipertenziju.

Postavljanje dijagnoze idiopatske plućne hipertenzije nije jednostavno, dijagnoza se često postavi tek 2 godine nakon pojave inicijalnih simptoma. Inspekcijom se uočavaju proširene vene na vratu sa izraženim a-plućnim valom. Kao posljedica trikuspidalne regurgitacije javlja se prominentni v-val na jugularnim venama. Kod uznapredovale bolesti može se javiti cijanoza i promuklost zbog kompresije lijevog n. recurrens-a dilatiranom plućnom arterijom – Ortnerov sindrom. U obavezne pretrage treba uključiti i scintigrafiju pluća kojom se može isključiti plućna tromboembolija.

Auskultacijom se može čuti usko picijepan 2. ton s naglašenom plućnom komponentom, 3. srčani ton iz desnog ventrikula, a u uznapredovalim stanjima holosistolni šum trikuspidalne regurgitacije. U oko 30% pacijenata mogu se vidjeti periferni edemi.

Kod uznapredovale plućne hipertenzije u laboratorijskim nalazima nađe se eritrocitoza. Kod insuficijencije srca i ciroze jetre mogu se naći abnormalni testovi jetrene funkcije.

Ehokardiografski može se naći povećanje desnog atrija i ventrikula, hipertrofija desnog ventrikula kao i abnormalne kontrakcije interventrikularnog septuma kao posljedica opterećenja pritiskom desnog ventrikula.

Dopplerom se potvrđuje trikuspidalna regurgitacija te se kao najvažnije procjenjuje visina pritisaka u desnom ventrikulu i u plućnoj arteriji.

Na taj način je moguće dobiti dodatne informacije o uzroku i posljedicama plućne hipertenzije (dimenzije i funkciju desnog i lijevog ventrikula, abnormalnosti srčanih valvula, ejekcionu frakciju desnog ventrikula te karakteristike punjenja lijevog ventrikula kao prisustvo perikardijalne efuzije).

MSCT (višeslojna kompjuterizovana tomografija) danas je nužna pretraga kojom se, diferencijalno dijagnostički, mogu isključiti bolesti plućnog parenhima i intersticija.

Plućna angiografija je obavezna ako postoji sumnja na idiopatsku plućnu hipertenziju kao i u pacijenata sa dvojbom nalazom perfuzijske scintigrafije pluća.

Za konačnu procjenu težine plućne hipertenzije i utvrđivanje etiologije potrebno je uraditi kateterizaciju desnog srca i plućne cirkulacije.

Kateterizacija srca izvodi se u stanju mirovanja, a samo u određenim slučajevima u opterećenju.

Tokom kateterizacije desnog srca i plućne arterije može se procijeniti ne samo stepen plućne hipertenzije nego i reverzibilnost samog procesa što je kod idiopatske plućne hipertenzije nužno prije odabira terapije. Procjena reverzibilnosti najčešće se provodi primjenom prostaglandina.

Liječenje plućne hipertenzije

Vazodilatatori su lijekovi obavezni u terapiji plućne hipertenzije (uz obaveznu etiološku terapiju ako je uzrok poznat). Selektivni plućni vazodilatatori: kisik, prostaglandini (prostaciklin; PGI₂, iloprost, trepostinil, beraprost), NO.

Neselektivni vazodilatatori smanjuju plućnu vaskularnu rezistenciju ali dovode i do sistemske hipotenzije koja može pogoršati postojeću dekompenzaciju desnog srca.

Neselektivni vazodilatatori koji se u praksi često koriste su: kalcijevi antagonisti, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzina II, alfa antagonisti, nitrati, direktni vazodilatatori.

Najbolji učinak u liječenju plućne hipertenzije imaju kalcijevi antagonisti koji se uspješno primjenjuju u liječenju idiopatske, ali i nekih oblika sekundarne plućne hipertenzije. U liječenju plućne hipertenzije primjenjuju se doze kalcijevih antagonista koje su 2 – 3 puta veće od uobičajenih. Za određivanje optimalne doze obavezno je hemodinamsko testiranje reverzibilnosti plućne hipertenzije kao i podnošljivosti samog lijeka.

Od novijih neselektivnih vazodilatatora primjenjuju se inhibitori fosfodiesteraze (sildenafil, dipiridamol) te antagonisti endotelinskih receptora (bosentan).

Sildenafil je inhibitor fosfodiesteraze 5 koja je visoko specifična za plućno tkivo pa dovodi do plućne vazodilatacije bez značajnog neželjenog učinka na sistemske vaskularnu rezistenciju i bez povećanja intrapulmonalnog šanta.

Bosentan je snažan antagonist endotelinskih receptora i smatra se da osim vazodilatacije djelimično inhibira upalne i proliferativne procese koji prate bolesti plućnog intersticija.

Bosentan se mora s oprezom primjenjivati kod bolesnika sa disfunkcijom desnog srca zbog hepatotoksičnosti i moguće retencije tekućine.

Od selektivnih plućnih vazodilatatora najčešće se primjenjuje kontinuirana kućna primjena kisika koja se pokazala kao djelotvorna terapija koja značajno poboljšava hipoksemiju, snižava povećanu plućnu vaskularnu rezistenciju, produžava preživljavanje i poboljšava kvalitet života

U teškim slučajevima plućne hipertenzije, uz oksigenoterapiju, primjenjuju se i infuzije prostaciklina. U novije vrijeme uz iv. prostaglandine, dokazana je dugotrajna

efikasnost terapije prostaglandinskim aerosolom (ilostop). Ilostop se inhalira 6 do 8 puta na dan.

Studije su pokazale efikasnost ilostopa u smanjenju plućne hipertenzije za oko 40% te značajnog poboljšanja podnošenja tjelesnog opterećenja.

Osim iv. i inhalacijske primjene, prostaglandini se mogu ordinirati i supkutano, te oralnim putem.

U bolničkim uslovima, kod pogoršanja, može se primijeniti i kontinuirana inhalacija NO koji djeluje snažno vazodilatatorno na plućnu vaskularnu mrežu bez učinka na minutni srčani volumen.

Kod pacijenata sa idiopatskom plućnom hipertenzijom, te kod onih sa hroničnim plućnim tromboembolizmom, obavezna je trajna antikoagulantna terapija te se najčešće primjenjuje varfarin.

U liječenju pacijenata sa plućnom hipertenzijom potreban je jedinstven pristup.

Poseban akcent staviti na edukaciju ljekara opšte i porodične medicine s ciljem pravovremenog prepoznavanja i adekvatnog upućivanja specijalisti kako bi se uključila adekvatna terapija u cilju postizanja dužeg preživljavanja i poboljšanja kvalitete života.

Literatura:

1. Vrhovac, B. I sar. (2008.) Interna medicina. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak.
2. ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension (2009).
3. McLaughlin, VV. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53:1573.
4. Badesch DB, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary hypertension. Journal of American College of Cardiology. 2009;54:S55.
5. Austin ED, et al. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension. Clinical Chest Medicine. 2007;28:43.
6. Simonneau G, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54:S43.
7. Badesch DB, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2007;131:1917.
8. Landzberg, MJ. et al. The Role of the Cardiologist in PAH Diagnosis and Management, presented by Mathier, A.M. Dostupno na: <http://www.medscape.org/viewarticle/550198> (21.juli 2011.).
9. Pulmonary hypertension. American Heart Association. Dostupno na: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=11076>. (22.juli 2011.).
10. Pulmonary arterial hypertension. Genetics Home Reference. Dostupno na: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=pulmonaryarterialhypertension>. (21.juli 2011.).

ZNAČAJ NUKLEARNO MEDICINSKIH PROCEDURA U PROCJENI PLUĆNOG KRVNOG PROTOKA

*Elma Kučukalić-Selimović**

Sažetak

Tijekom posljednjih godina, nuklearno-medicinske i radiološke tehnike kao što su SPECT, PET, CT, MRI se koriste u procjeni regionalnog protoka krvi kroz pluća. Navedene tehnike se razlikuju te svaka ima svoje prednosti i ograničenja i stoga ih treba smatrati komplementarnim. Scintigrafija pluća najčešće se koristi za procjenu protoka krvi kroz pluća kao i ventiliranosti pluća, odnosno najčešće su dvije metode scintigrafije pluća: ventilacijska scintigrafija i perfuzijska scintigrafija pluća. Obje metode su zasnovane na primjeni izotopa. Perfuziona scintigrafija pluća (PSP) s tehnecij-99m-označenim makroagregatima albumina (Tc-99m-MAA) je dobro etablirana metoda i bazira se na činjenici da je konačna distribucija radionuklida datog organa proporcionalna relativnom protoku krvi kroz različita područja datog organa. Iako se PE može dijagnosticirati koristeći razne radiološke tehnike, rezultati „Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II“ (PIOPED II) studije su pokazali da PSP s Tc-99m-MAA predstavlja dijagnostičku metodu koja još uvijek ima značaj u dijagnozi PE. Indikacije za perfuzionu scintigrafiju pluća kod odraslih, osim PE, uključuju preoperativnu kvantifikaciju regionalne plućne funkcije prije resekcije pluća ili transplantacije, optimizaciju zračenja karcinoma pluća, kvantifikaciju desno-lijevog šanta. Osim toga, PSP s Tc-99m-MAA je sigurna metoda s niskim rizikom izloženosti radijaciji. U radu su također prikazane indikacije za PSP kod djece te specifičnosti primjene navedene metode kod pedijatrijske populacije.

Uvod

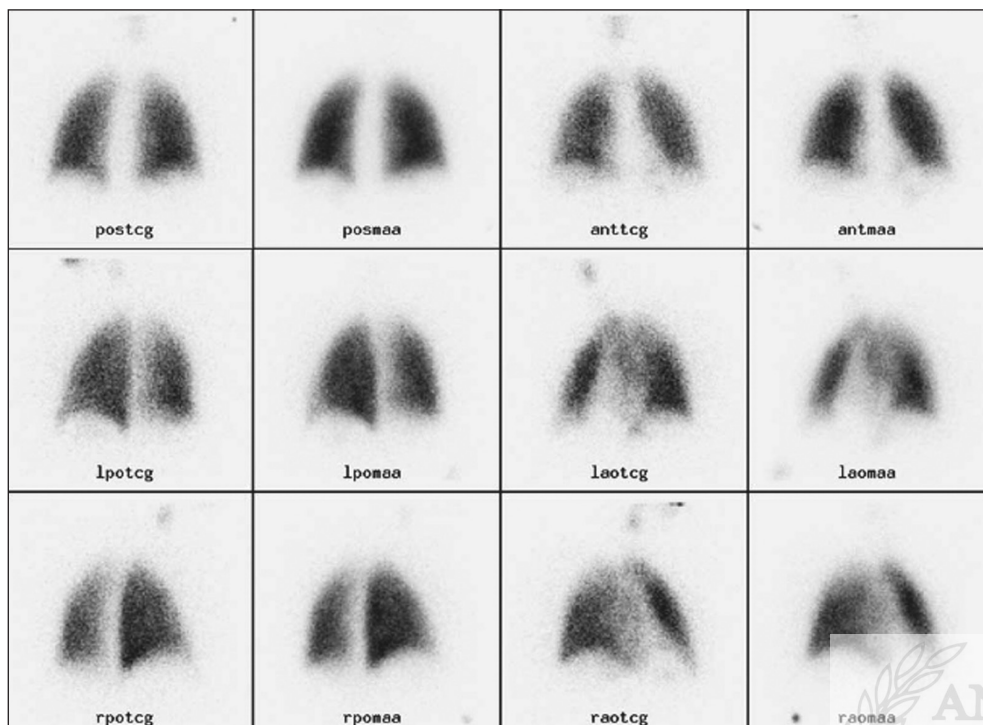
Ispitivanje regionalne funkcije pluća je započeo Knippinig sa suradnicima 1955. godine koristeći ksenon 133. Taplin je 1960-tih koristio makroagregate albumina obilježenih s radioaktivnim jodom pri scintigrafskoj vizualizaciji pluća, pa je time postavio temelje uvođenju nuklearnomedicinskih metoda u pulmološku praksu. Neposredno nakon toga, Henry Wagner je primjenjujući obilježene makroagregate pokazao da se na taj način mogu pokazati poremećaji u funkciji pluća uzrokovani

* Klinika za nuklearnu medicinu, KCU Sarajevo, Bosna i Hercegovina

tromboembolijom, a nešto kasnije se uočilo da karcinomi bronha pokazuju opsežne poremećaje perfuzije. Danas se scintigrafija pluća najčešće koristi za procjenu protoka krvi kroz pluća kao i ventiliranosti pluća, odnosno najčešće su dvije metode scintigrafije pluća: ventilacijska scintigrafija i perfuzijska scintigrafija pluća.

Tijekom posljednjih godina, nuklearno-medicinske i radiološke tehnike kao što su SPECT, PET, CT, MRI su korištene u procjeni regionalnog protoka krvi kroz pluća (1, 2, 3, 4, 5). Navedene tehnike se razlikuju te svaka ima svoje prednosti i ograničenja i stoga ih treba smatrati komplementarnim. Neravnomjeran odnos distribucije regionalnog protoka krvi i ventilacije u plućima su prvi put pokazani koristeći radionuklide i vanjske scintilacijske detektore koji su mogli registrovati distribuciju radionuklida unutar pluća (6, 7). Kasniji razvoj gama kamere je dozvolio dvodimenzionalno snimanje raspodjele radionuklida (8). Sredinom i u kasnim 1970-im su se razvili SPECT i PET skenovi što je omogućilo in vivo trodimenzionalno snimanje distribucije radionuklida. Ove tehnike se primjenjuju za proučavanje trodimenzionalnog rasporeda regionalnog protoka krvi ili regionalne ventilacije s visokom prostornom razlučivosti. U usporedbi s drugim metodama, SPECT i radionuklidi koji se koriste su dostupni, jednostavni za uporabu i relativno jeftini. U usporedbi s drugim metodama, SPECT metoda ima nižu prostornu rezoluciju, a vrijeme potrebno za dobijanje slike duže u odnosu na druge metode. Međutim, SPECT omogućuje simultano snimanje regionalnog protoka krvi i ventilacije pluća (9, 10, 11). Regionalni protok krvi i ventilacije mogu biti procijenjeni tijekom normalnog disanja. Jedinstvena značajka SPECT je ta što se i protok krvi i ventilacija može vizuelizirati upotrebom radionuklida koji ostaju fiksirani u plućnom tkivu nakon primjene. Čak i ako se snimanje vrši nešto kasnije, distribucija radionuklida nakon određenog vremena odgovara distribuciji radionuklida u vrijeme administracije (Slika 1).

Potrebno je imati na umu da navedene metode snimanja izražavaju procjenu regionalnog plućnog protoka krvi i ventilacije u različitim jedinicama (npr. po jedinici plućnog volumena, po jedinici plućnog tkiva itd). Mjerenja dobivena sa različitim metodama se ne mogu koristiti za usporedbu s obzirom da se procjena izražava u različitim jedinicama, dok drugi faktori kao što su promjene u stavu tijela, načina ventilacije itd., također onemogućavaju usporedbu. SPECT mjerenja su obično izražena po jedinicama plućnog volumena, što otežava usporedbu slika protoka krvi ili ventilaciju dobivenih tijekom različitih uvjeta, naročito ako raspodjela plućnog tkiva ovisi o oboljenju (12). Prednosti korištenja radionuklida su te što oni ostaju u plućima nakon primjene, što omogućava procjenu regionalnog protoka krvi i ventilacije u različitim stanjima i pri različitim uvjetima, npr., položaja tijela (13).



Slika 1. Ventilacijska scintigrafija sa ^{99m}Tc -Technegas-om (lijevo) i perfuziona scintigrafija sa ^{99m}Tc -makroagregatom albumina (MAA) (desno)

Ventilacijska/perfuzijska scintigrafija pluća

Obično postoji učinkovito podudaranje između perfuzije i ventilacije u plućima. Ovaj odnos može biti promijenjen zbog kardioloških oboljenja, oboljenja vaskularizacije pluća ili ventilacije plućnog parenhima. Dio pluća sa očuvanom ventilacijom ali smanjenom perfuzijom povećava fiziološki mrtvi prostor. Dio pluća sa očuvanom perfuzijom ali smanjenom ventilacijom dovodi do pojave fiziološkog šanta i smanjenja saturacije arterijske krvi. Plućne krvne žile, međutim, mogu kompenzirati nastali poremećaj tako što nastaje poznati fenomen hipoksične vazokonstrikcije. U slučaju kada alveolarni PO_2 padne ispod 70mmHg, smanjuje se regionalna perfuzija s ciljem sprječavanja ili smanjivanja fiziološkog šanta. Svrha nastalih promjena je da očuva optimalan odnos perfuzije i ventilacije. Perfuziona scintigrafija pluća se može koristiti kao zasebna metoda ili uz ventilacijsku scintigrafiju pluća. Obje metode su zasnovane na primjeni izotopa. Za perfuzionu scintigrafiju pluća koristi se intravenski makroagregat albumina na koji je vezan Tehnecijum ($\text{Tc-}^{99m}\text{-MAA}$). Nakon što se dati radiofarmaceutik u potpunosti odstrani iz organizma, konačna distribucija unutar organa je proporcionalna relativnom protoku krvi kroz različita područja datog organa. Čestice navedenog izotopa su promjera 10-40 μm promjera, završavaju u terminalnim arteriolama i drugim prekapilarnim krvnim sudovima s

tim da se zadržavaju dovoljno dugo vremena koliko je i potrebno da se izvrši snimanje (12).

Na distribuciju radionuklida unutar pluća utiče i stav tijela. Maeda et al. (15) su ispitali uticaj stava tijela na raspodjelu protoka krvi kroz pluća kod zdravih dobrovoljaca. Kada su aplicirali Tc-99m-MAA kod dobrovoljaca u uspravnom položaju uočen je gravitacijski gradijent s povećanjem protoka krvi iz vrha prema bazi pluća u odnosu na ispitanika u ležećem položaju. SPECT studije na zdravim dobrovoljcima su pokazale veći protok krvi kroz stražnje regije pluća kod ispitanika u ležećem položaju (14, 15, 16).

Radionuklidi koji se koriste za procjenu protoka krvi kroz pluća

Perfuziona scintigrafija pluća (PSP) sa makroagregatima albumina (MAAs) uslovljena je principom da čestice manje od 10 μm u dijametri koje se nalaze u krvotoku bivaju zarobljene u plućima prilikom prvog prolaska, uzrokujući privremene „mikroembolizme“ čiji je broj u direktnoj proporciji sa lokalnom prokrvljenošću. Nakon njihove brze akumulacije u plućima (98% unutar 1-2 minute), MAA se mehanički i enzimski razgrađuju, i bivaju fagocitirani u jetri. MAA se danas za scintigrafsko snimanje obilježavaju nuklidima tehnecijuma 99m (Tc-99m). Nakon eliminacije iz pluća (poluvrijeme 1-24 sata) izlučuje se urinom (17, 18, 19, 20).

Perialveolarni kapilari imaju prosječan dijametar od cca. 8 μm (raspon 7–10 μm). Predpostavlja se da je idealna veličina čestice za dobijanje kvalitetnog snimka 20–50 μm ili 15–40 μm . Danas se preferira raspon od 25–60 μm ; manje čestice se razgrađuju veoma brzo, dok one preko 60 μm mogu blokirati kapilarno stablo na višim nivoima i stoga potencijalno mogu uzrokovati hemodinamske poremećaje. Tipičan preparat Tc-99m-MAA ima raspon veličina od 5–100 μm , sa 80–90% čestica unutar raspona od 10–75 μm . Mikrosfere ljudskog serumskog albumina obilježene sa Tc-99m danas se rijetko koriste zbog svog prilično sporijeg metaboličkog uklanjanja i posljedično manje bezbjednosti naročito za pacijente sa plućnom hipertenzijom i za djecu (21, 22, 23).

Broj mikroembolizama uzrokovanih sa MAA je određen odnosom između broja injiciranih čestica i broja plućnih arteriola i kapilara. Odrasla osoba ima oko $2,8 \times 10^9$ kapilara i $3,0 \times 10^8$ arteriola. Stoga će tipična injekcija sa 3×10^5 Tc-99m-MAA čestica – ovisno o tačnoj distribuciji veličina čestica i lokalnoj prokrvljenosti – privremeno blokirati svaki milioniti kapilar i svaku hiljaditu arteriolu; arteriole neće biti blokirane česticama manjim od 20 μm . Procijenjeno je da dobar snimak zahtijeva najmanje 60.000 ili 100.000 čestica kod odraslih, dok se iz sigurnosnih razloga ne bi trebalo injicirati više od 700.000 čestica. Stoga, čak i ako se injicira maksimalan broj čestica većih od 20 μm , neće biti blokirano više od 0,23% arteriola kod ljudi sa normalnom plućnom funkcijom (24, 25).

Indikacije za perfuzionu scintigrafiju pluća kod odraslih

Indikacije za perfuzionu scintigrafiju pluća su:

- dijagnoza plućne embolije i praćenje reperfuzije
- preoperativna procjena perfuzije kod nemikrocelularnog karcinoma pluća (NSCLC) i prije transplantacije
- optimizacija radioterapije

Plućna embolija

Perfuzionu scintigrafiju pluća je postala najčešće korištena dijagnostička metoda za utvrđivanje plućne embolije (PE). Izvodljiva je brzo i sa minimalnim rizikom po pacijenta. PE je ozbiljan zdravstveni problem, čija godišnja incidenca u industrijaliziranom svijetu iznosi 0,5 – 1,0 na hiljadu; među hospitaliziranim pacijentima je češća, kod kojih je treći najčešći uzrok smrti. Takozvane masivne embolije povezane su sa začepljenjem više od 70% terminalnih plućnih krvnih sudova i obično su fatalne. Nekih 50-60% slučajeva plućne embolije uzrokovane su trombozom dubokih vena. Plućna embolija je često klinički asimptomatska u ranim stadijima, dok 30% ili više arterijskog stabla ne bude okludirano. Stoga se plućna embolija često previdi. Metaanaliza 12 autopsijskih studija pokazala je visok procenat (>50%) neprepoznatih klinički značajnih plućnih embolija. Stopa mortaliteta od neprepoznatih plućnih embolija je cca 30%, ali ona se može smanjiti na 2-8% pravovremenim otkrivanjem embolije i antikoagulantnom terapijom. Utvrđeno je da prevalenca plućne embolije kod pacijenata kod kojih se klinički sumnja na nju iznosi 27%. Iako se zna da nekoliko manjih plućnih embolija često prethodi velikoj, takva dijagnoza mora biti pouzdana jer prekomjerna antikoagulacija također može biti opasna zbog supresije normalne koagulacije (26, 27, 28, 29). Sve metode za dijagnosticiranje plućne embolije – radiološke i neradiološke – imaju svoje karakteristične prednosti i nedostatke. Stoga se preporučuje „stablo odlučivanja“ komplementarnih metoda. Klinički znaci kao što su akutni bol u prsima, kašalj, anksioznost, hemoptiza i tahipnea, nespecifične su varijable kao što su i instrumentalne metode npr. elektrokardiografija, RTG snimak grudnog koša i gasna analiza arterijske krvi. Nedavno razvijeni relativno pouzdani marker za plućnu emboliju je D-dimer, raspadni produkt fibrina. Iako drugi faktori mogu uzrokovati pozitivan nalaz D-dimera, negativan nalaz dopušta da se plućna embolija isključi sa visokom sigurnošću. Mnogi autori su stoga preporučili da pozitivan nalaz D-dimera bude uslov za dalje nuklearno-medicinske i radiološke pretrage kao što su scintigrafija pluća, spiralna kompjuterizovana tomografija (CT), ultrazvuk donjih vena nogu (pozitivan nalaz kod 70% pacijenata s plućnom embolijom), ultrazvuk grudnog koša (dijagnostička tačnost 84%), ili invazivna plućna angiografija (PA). Nedavne studije su pokazale da je kombinacija negativnog nalaza spiralnog CT-a i normalan nalaz ultrazvuka dovoljna da se isključi plućna embolija u smislu hitnog stanja (30 – 36). Nedavno objavljena PIOPED II studija pokazala je da senzitivnost CT angiografije iznosi 83% sa specifičnošću od 96%, dok je senzitivnost CT angiografije u kombinaciji sa venografijom iznosila 90% sa specifičnošću od 95%

(37). Iako se PE može dijagnosticirati koristeći razne radiološke tehnike, smatra se da PSP s Tc-99m-MAA predstavlja dijagnostičku metodu koja još ima značajnu ulogu u dijagnozi PE što je detaljnije objašnjeno u sljedećem poglavlju (Slika 2).

Dijagnoza plućne embolije pomoću ventilacijsko / perfuzijske scintigrafije pluća

Uloga ventilacijsko/perfuzijske scintigrafije pluća (V/Q SP) u dijagnostičkom stablu odlučivanja je trenutno ovakva:

- V/Q SP se tipično smatra metodom prvog izbora, ako postoje klinički znaci plućne embolije, kao kriterij za isključenje (38).
- V/Q SP se provodi kao metod prvog izbora ako se pronađe povišenje D-dimera; ovo je u skladu sa preporukama Europskog kardiološkog udruženja (26).
- Kod pacijenata koji su već pregledani V/Q scintigrafijom, ovo treba biti ponovljeno kako bi se osigurala reproducibilnost rezultata (39).
- Određeni faktori u pacijentovim ranijim nalazima, kliničkim simptomima, i/ili pretestnoj vjerovatnoći su također indikacija za V/Q SP. Ako su nalazi rentgena grudnog koša normalni, ako je pre-testna vjerovatnoća niska ili srednja, ili ako je pacijent klinički stabilan, onda V/Q SP treba biti izvedena kao prva metoda izbora, kako bi se mogla eventualno isključiti plućna embolija. Ako je pre-testna vjerovatnoća visoka, onda treba koristiti spiralni CT ako pacijent nije alergičan na kontrastni medij, ukoliko ne postoji zatajenje bubrega, hipertiroidizam i kod osoba ženskog spola koje nisu trudne. Za pacijente čije je stanje nestabilno, naročito ako se sumnja na masivnu plućnu emboliju, preporučuje se ehokardiografija; ako je rezultat nejasan, onda se treba koristiti spiralni CT ili PA (38-39).
- V/Q SP i spiralni CT se mogu sekvencijalno postaviti u stablo odlučivanja jer integrativno-komplementarna upotreba ovih procedura predstavlja smislen pristup kombiniranju dijagnostičke sigurnosti ove dvije metode: na primjer, spiralni CT nakon neodređenih scintigrafskih rezultata (osrednja vjerovatnoća plućne embolije) umjesto invazivne plućne arteriografije. Prospektivna studija na 779 pacijenata koji su imali abnormalne rezultate scintigrafije pokazala je bolje rezultate kod kombinacije SP i spiralnog CT-a nego kod pojedinačnih rezultata tih metoda (40).
- V/Q SP i spiralni CT smatraju se opcijama jednake vrijednosti i preporučuju se nakon utvrđivanja kliničke pretestne vjerovatnoće ili povišenih nivoa D-dimera. Danas u kliničkoj praksi kliničari još uvijek imaju ograničeno znanje i opremu za PSP i spiralni CT što dovodi do različitih odluka o metodi izbora u radiološkoj dijagnostici kod sumnje na akutnu plućnu emboliju. U Sjedinjenim Državama kao i u evropskim zemljama, ne postoji koherencija među primarnim dijagnostičkim modalitetima izbora i drugim faktorima uključujući veličinu bolnice, tip i dostupnost dijagnostičkih metoda.

Dijagnostička preciznost statične perfuzione scintigrafije pluća sa Tc-99m-MAA

PIOPED grupa je 1990. godine (40) objavila set kriterija za određivanje vjerovatnoće plućne embolije na bazi pre-testne vjerovatnoće i rezultata V/Q scintigrafije. Pokazalo se da ovi kriteriji pružaju najpouzdaniju dijagnozu plućne embolije kad se uporede

sa „zlatnim standardom“ plućnom angiografijom, a „modificirani PIOPED kriteriji“ iz 1993. se još uvijek koriste. Oni dopuštaju da se vjerovatnoća plućne embolije svrsta u jednu od klasa „normalna“ (kod koje je prevalenca PE efektivno 0%), „niska“ (LP; prevalenca < 20%), i „visoka“ (HP, prevalenca $\geq 80\%$) (41-43).

Normalna

Ova se može uspostaviti samo na bazi normalnih rezultata PSP (bez mjerenja ventilacije). Njena posebna vrijednost je u njenoj visokoj negativnoj prediktivnoj vrijednosti (NPV) od 96-100%.

Visoka vjerovatnoća

Razne studije su pokazale da „HP“ rezultat (HP - *High probability*) ima ukupnu pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) za plućnu emboliju od 88%, što se u kombinaciji sa kliničkom pre-testnom vjerovatnoćom penje na >95%. Stoga se scintigrafski HP rezultat može smatrati dovoljnim kriterijem za inicijaciju antikoagulantne terapije. Od ispitanih pacijenata, 4% do 19% su bili u HP kategoriji. Uz modificirane PIOPED kriterije, neovisno o pretestnoj vjerovatnoći, postignuta su dodatna poboljšanja: samo 0,5-5,5% pacijenata sa rezultatom LP su imali plućnu emboliju. LP je ustanovljena kod oko 30-80% ispitanih pacijenata.

Srednja vjerovatnoća (neodređena)

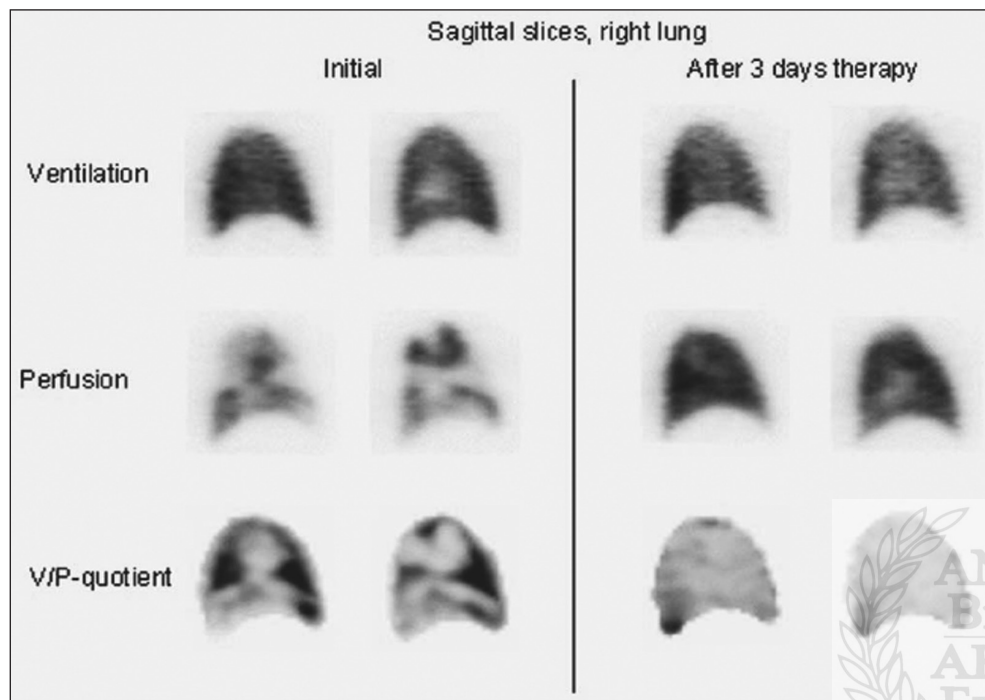
Ovdje V/Q ne doprinosi pozitivnoj ili negativnoj dijagnozi plućne embolije. Frekvencija IP (intermediate probability) rezultata veoma varira (do 51%, obično 10-30%) ovisno o prethodnoj selekciji pacijenata (npr. razlog za ispitivanje, iskustvo ljekara); korištenje modificiranih PIOPED kriterija smanjilo je frekvenciju ovakvih rezultata.

Ako se utvrdi srednja vjerovatnoća, onda se preporučuje razjašnjenje (dupleks) sonografijom vena nogu. Ako se otkrije tromboza dubokih vena nogu potrebno je odmah uključiti antikoagulacionu terapiju; ako sonografija ne pokaže ništa onda treba razmotriti potvrđivanje invazivnom plućnom angiografijom, iako se u praksi ovo ne radi često. Postoje kontraverze u tome da li spiralni CT može biti od koristi da se razjasni IP nalaz. Posebno u slučaju preegzistirajućeg oboljenja pluća, koje često predstavlja osnov za IP nalaz, spiralni CT ima samo ograničenu dijagnostičku vrijednost (40-43).

Perfuziona scintigrafija pluća Tc-99m-MAA sa SPECT-om u dijagnostici plućne embolije

U poređenju sa statičkim PSP, SPECT omogućuje potpuno automatizirano generisanje trodimenzionalnih radioloških setova podataka, bez zahtjeva za dodatnim vremenom. Ovo daje bolji kvalitet snimka i poboljšanu dijagnostičku sigurnost, i odgovarajuće viši stepen slaganja među ocjenjivačima. Očekuje se da će SPECT zamijeniti statičnu SP. Objavljeni su obećavajući rezultati sa poboljšanom senzitivnošću. Nedavno se pokazalo da SPECT V/Q scintigrafija pruža komparabilnu specifičnost

(91%) i dijagnostičku preciznost (94%) kao multidetektorski spiralni CT (98% i 93%), ali također i višu senzitivnost nego multidetektorski spiralni CT (97% naspram 86%) kod dijagnostike plućne embolije (44).



Slika 2. Sagitalni presjek desnog plućnog krila kod pacijenta sa plućnom embolijom i 3 dana nakon heparinske terapije.

Ostale indikacije za PSP sa Tc-99m-MAA

Preoperativna procjena plućne funkcije prije resekcije karcinoma

PSP trenutno ima značaj u preoperativnoj procjeni plućne funkcije ukoliko su vrijednosti FEV₁ granične (iznad 1, ali ispod 2,5 L/s), gdje se koristi u svrhu procjene preostale plućne funkcije nakon kirurgije što znači više od 1 L/s. U navedenim slučajevima preporučuje se koristiti broj čestica u donjem dijelu raspona (200 000 - 700 000) (45).

Preoperativna procjena plućne funkcije kod transplantacije pluća

Kvalitativna procjena anomalija perfuzije parenhima pruža vrijedne informacije u planiranju transplantacije pluća. U jednoj studiji koja je uključila 46 pacijenata sa uznapredovalom cističnom fibrozom je pokazano, koristeći Tc-99m-MAA, da su jednostrane anomalije perfuzije bile povezane s višim rizikom od mortalitetom tokom razdoblja čekanja. Takve informacije mogu biti od koristi u procjeni pacijenata

sa prioritetom za transplantaciju. Također je pokazano da kvantitativna PSP s Tc-99m-MAA može biti od značaja u procjeni rizika od odbacivanja transplantata 1-3 mjeseca nakon transplantacije (46).

Optimizacija radioterapije kod pacijenata sa karcinomom pluća

SPECT V/Q PSP sa Tc-99m-MAA može biti od koristi prilikom optimizacije radioterapije kod pacijenata sa karcinomom pluća jer omogućava bolju predikciju efekata zračenja na plućno tkivo. Informacije dobivene PSP mogu biti korisne u sprečavanju oštećenja preostalog funkcionalnog plućnog parenhima De Jaeger et al. (47) su pokazali da se kao najbolji prediktor plućne funkcija nakon radioterapije mogu koristiti varijable dobivene korištenjem Tc-99m-MAA kao što su „predviđena redukcija perfuzije“.

Perfuziona scintigrafija pluća kod djece

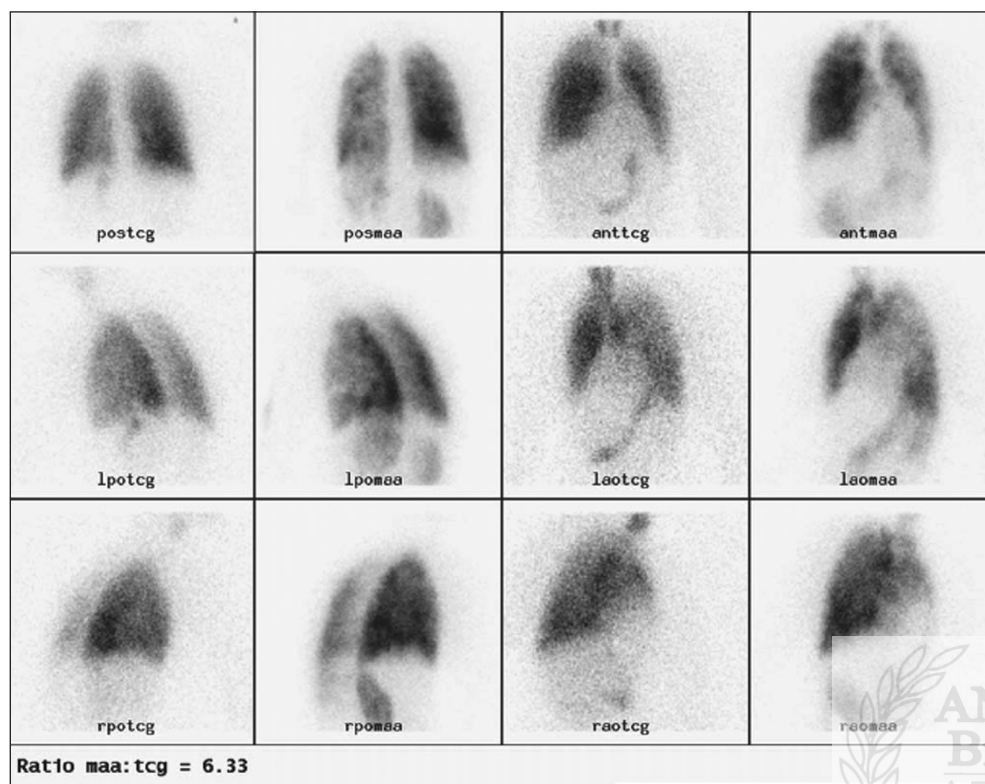
Perfuziona scintigrafija pluća kod djece se koristi u dijagnozi nekoliko oboljenja pluća (48). Poremećen odnos ventilacije/perfuzije se nalazi kod urođenih srčanih mana i oboljenja velikih krvnih sudova (49, 50). Perfuziona scintigrafija pluća se koristi za kvantifikaciju desno-lijevog šanta (51) (Slika 3). Plućna scintigrafija omogućava tačnu interpretaciju radiološki prosvijetljenih područja pluća koja nastaju zbog parcijalne opstrukcije nastale unosom stranog tijela, a također je vrlo korisna metoda u procjeni kasnih sekvela nastalih zbog inhalacije stranog tijela. Perfuziona scintigrafija pluća je također korisna u procjeni težine funkcionalnog oštećenja kod cistične fibroze i bronhiektazija, kako u dijagnozi tako i tokom praćenja. Navedena tehnika je vrijedna i kod rekurentnih respiratornih oboljenja nepoznatog porijekla.

Indikacije za perfuzionu scintigrafiju pluća kod djece

Najčešće indikacije za perfuzionu scintigrafiju pluća kod djece su:

- Primarne abnormalnosti pluća i plućnih krvnih sudova
- Kongenitalne anomalije srca i velikih krvnih sudova prije i nakon operacije
- Infektivna i post-infektivna oštećenja pluća
- Procjena plućne funkcije kod pacijenata sa bronhiektazijama
- Procjena plućne funkcije postoperativno
- Cistična fibroza
- Strano tijelo u respiratornom traktu
- Otkrivanje i kvantifikacija desno-lijevog šanta (Slika 3)

U rijetke indikacije kod djece spadaju plućna embolija i sumnja na poremećaje mukocilijarne funkcije.



Slika 3. Ventilacijsko/perfuzijska scintigrafija pokazuje aktivnost MAA kod desno-lijevog šanta

Perfuziona ili ventilaciono/perfuziona scintigrafija kod djece?

U slučaju primarne bolesti dišnog sustava kao što su prisustvo stranog tijela ili cistična fibroza, postoji gotovo savršen odnos ventilacije i perfuzije zbog vrlo učinkovite hipoksijom izazvane regionalne vazokonstrikcije. Međutim, kod primarnih vaskularnih oboljenja (kao što su plućni embolusi ili abnormalnosti plućne arterije) perfuzija je smanjena u odnosu na ventilaciju. Stoga, perfuzijska scintigrafija pluća bi trebala biti početni korak u svim predhodno navedenim indikacijama. Ukoliko je nalaz perfuzijske scintigrafije normalan, ventilacijsko snimanje nije potrebno, osobito u odjelima nuklearne medicine gdje će ventilacijska scintigrafija biti izvedena koristeći ^{99m}Tc -označeni aerosol ili Technegas, što predstavlja pregled koji je relativno dugotrajan. Ukoliko je plućna perfuzija poremećena kliničar treba odlučiti da li je u pitanju primarni vaskularni poremećaj ili ne i, shodno tome, odlučiti da li je neophodna ventilacijska scintigrafija. Ukoliko se pacijent žali na akutno nastali problem (na primjer, akutne plućna infekcija ili nedavna plućna embolija), a ventilaciona scintigrafija se vrši par dana nakon perfuzijske scintigrafije, perfuzionu scintigrafiju treba ponavljati, jer se plućna patologija može promijeniti u međuvremenu. Nasuprot tome, ako indikacija za plućnu scintigrafiju spada u domen hronične patologije

(primjerice, tuberkuloza, sekvestracija plućnih segmenata, kronične plućne embolije ili tromboza) bilo bi nepotrebno ponavljati perfuzionu scintigrafiju. Većina indikacija za plućnu scintigrafiju u pedijatriji su primarni poremećaji ventilacije, gdje bi ventilacijska scintigrafija samo potvrdila perfuzijsku scintigrafiju (52).

Specifičnosti pri aplikaciji radionuklida kod djece

Neophodno je voditi računa kada se određuje količina čestica koje se apliciraju djeci, a imajući na umu da neonatusi imaju oko 10 puta manje prekapilarnih krvnih sudova u odnosu na odrasle. Broj čestica koje se administriraju treba da bude što moguće manji tako da ne bi došlo do embolizacije više od 0,1% ukupnog broj plućnih kapilara. Broj čestica koje se mogu aplicirati prema težini djeteta su prikazane u tabeli 1 (52). Ukoliko se sumnja da oko 50% plućnih kapilara ima znatnu redukciju protoka, shodno tome treba smanjiti i broj čestica koje se apliciraju. Kod kvantifikacije desno-lijevog šanta broj čestica makroagregata koji se apliciraju treba biti smanjen na oko 10 000 – 20 000 (52).

Tabela 1. Broj čestica radionuklida za aplikaciju u odnosu na težinu djeteta

Težina djeteta	Broj čestica
<10 kg	10,000–50,000
10–20 kg	50,000–150,000
20–35 kg	150,000–300,000
35–50 kg	300,000–500,000



Sigurnosni aspekti perfuzione scintigrafije pluća sa Tc-99m-MAA

Potencijalni rizici povezani s korištenjem Tc-99m-MAA mogu biti klasificirani na radiofarmake i one koji proizlaze iz aplikacije malih koloidnih čestica u krvotok, i na one povezane sa egzarcerbracijom preegizirajućih oboljenja. Radioaktivna doza Tc-99m-MAA potrebne za PSP je utemeljena na iskustvu što je raportirano u više različitih studija. Pluća apsorbiraju ~ 98% radioaktivnosti, uz izloženost od 0,066 mGy/MBq, zatim jetra (0,016 mGy / MBq) dok ostali organi apsorbiraju <0,01 mGy/MBq. Dakle, najveća preporučena doza od 200 MBq izlaže pluća 13,2 mGy zračenja (53).

Za djecu preporučene doze Tc-99m-MAA su niže, gdje za 1-godišnjeg pacijenta težine od 10 kg izlaganje će iznositi 1,4 mSv, što također ne predstavlja značajan rizik. Dojenje treba prekinuti tokom 9-12 sati nakon PSP.

Utjecaj veličine čestica na hemodinamiku je evaluirana na psima. Koristeći čestice Tc-99m-MAA veličine 35-μm pri dozi od 40 mg/kg tjelesne težine nisu uočeni izravni hemodinamski učinci, dok je koristeći čestice Tc-99m-MAA veličine 80-μm i više pri dozi od 40 mg/kg tjelesne težine dovelo do povišenja pritiska u plućnim

krvnim sudovima. Tipična doza za odrasle iznosi 0,007 mg/kg, što je daleko ispod sigurnosne granice. Broj čestica koje se koriste je od većeg značaja za sigurnost jer određuju udio kapilara i arteriola koji bivaju privremeno blokirane nakon aplikacije čestica Tc-99m-MAA. Obično se koristi broj čestica u rasponu od 200 000-700 000 s tim što je kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom broj čestica koje se koriste bliži donjim granicama navedenog raspona. Kod djece, broj čestica je smanjen u skladu s dobi i indikacijom za PSP te je potrebno koristiti što manje moguće čestica naročito kod desno-lijevog šanta gdje postoji mogućnost da se dio čestica unese u sistemsku cirkulaciju (54).

Literatura

1. Hoffman EA, Chon D. Computed tomography studies of lung ventilation and perfusion. *Proc Am Thorac Soc* 2: 492–498, 506, 2005
2. Kauczor HU, Hanke A, Van Beek EJ. Assessment of lung ventilation by MR imaging: current status and future perspectives. *Eur Radiol* 12: 1962–1970, 2002
3. Musch G, Venegas JG. Positron emission tomography imaging of regional pulmonary perfusion and ventilation. *Proc Am Thorac Soc* 2: 522–527, 508–529, 2005
4. Sánchez-Crespo A, Petersson J, Nyren S, Mure M, Glenny RW, Thorell JO, Jacobsson H, Lindahl SGE, Larsson SA. A novel quantitative dual-isotope method for simultaneous ventilation and perfusion lung SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 863–875, 2002
5. Suga K. Technical and analytical advances in pulmonary ventilation SPECT with xenon-133 gas and Tc-99m-Technegas. *Ann Nucl Med* 16: 303–310., 2002
6. Ball WC, Stewart PB, Newsham L, Bates DV. Regional pulmonary function studied with xenon-133. *J Clin Invest* 41: 519–531, 1962
7. Bryan AC, Bentivoglio LG, Beerel F, MacLeish H, Zidulka A, Bates V. Factors affecting regional distribution of ventilation and perfusion in the lung. *J Appl Physiol* 19: 395–402, 1964
8. Newhouse MT, Wright FJ, Ingham GK, Archer NP, Hughes LB, Hopkins OL. Use of scintillation camera and 135xenon for study of topographic pulmonary function. *Respir Physiol* 4: 141–153., 1968
9. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 184–193, 1994
10. Petersson J, Sanchez-Crespo A, Rohdin M, Montmerle S, Nyren S, Jacobsson H, Larsson SA, Lindahl SG, Linnarsson D, Glenny RW, Mure M. Physiological evaluation of a new quantitative SPECT method measuring regional ventilation and perfusion. *J Appl Physiol* 96: 1127–1136, 2004
11. Sánchez-Crespo A, Petersson J, Nyren S, Mure M, Glenny RW, Thorell JO, Jacobsson H, Lindahl SGE, Larsson SA. A novel quantitative dual-isotope method for simultaneous ventilation and perfusion lung SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 863–875, 2002
12. Zöphel K, Bacher-Stier C, Pinkert J, Kropp J. Ventilation/perfusion lung scintigraphy: what is still needed? A review considering technetium-99m-labeled macro-aggregates of albumin. *Ann Nucl Med*. Jan;23(1):1-16, 2009.
13. Petersson J, Sánchez-Crespo S, Nyrén S, Jacobsson H, Larsson SA, Lindahl SGE, Glenny RW, Mure M. Regional lung perfusion in prone and supine postures: effect of

- parenchymal shifting on imaging measurements (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 167: A822, 2003
14. Orphanidou D, Hughes JM, Myers MJ, Al-Suhali AR, Henderson B. Tomography of regional ventilation and perfusion using krypton 81m in normal subjects and asthmatic patients. *Thorax* 41: 542–551, 1986.
 15. Maeda H, Itoh H, Ishii Y, Todo G, Mukai T, Fujita M, Kambara H, Kawai C, Torizuka K. Pulmonary blood flow distribution measured by radionuclide computed tomography. *J Appl Physiol* 54: 225–233, 1983.
 16. Nyrén S, Mure M, Jacobsson H, Larsson SA, Lindahl SGE. Pulmonary perfusion is more uniform in the prone than in the supine position: scintigraphy in the healthy humans. *J Appl Physiol* 86: 1135–1141, 1999
 17. Kumar AM, Parker JA. Ventilation/perfusion scintigraphy. *Emerg Med Clin North Am*;19:957–73, 2001.
 18. Weiss K. Pulmonary thromboembolism: epidemiology and techniques of nuclear medicine. *Semin Thromb Hemost*;22:27–32, 1996.
 19. Tow DE, Wagner HN Jr, Lopez-Majano V, Smith EM, Migita T. Validity of measuring regional pulmonary arterial blood flow with macroaggregates of human serum albumin. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*;96:664–76, 1966.
 20. Darte L, Persson BR, Soderbom L. Quality control and testing of 99mTc-macroaggregated albumin. *Nuklearmedizin*;15:80–5, 1976.
 21. Malone LA, Malone JF, Ennis JT. Kinetics of technetium 99m labelled macroaggregated albumin in humans. *Br J Radiol*;56:109–12, 1983.
 22. Chandra R, Shamoun J, Braunstein P, DuHov OL. Clinical evaluation of an instant kit for preparation of 99mTc-MAA for lung scanning. *J Nucl Med*;14:702–5, 1973.
 23. Monroe LA, Thompson WL, Anderton NS, Burdine JA. Evaluation of an improved 99mTc-stannous aggregated albumin preparation for lung imaging. *J Nucl Med*; 15:192–4, 1974.
 24. Parker JA, Coleman RE, Siegel BA, Sostman HD, McKusick KA, Royal HD. Procedure guideline for lung scintigraphy: 1.0. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med*;37:1906–10, 1996.
 25. Schümichen C. Guidelines for lung scintigraphy. *Nuklearmedizin*;38:233–6, 1999.
 26. European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task force on pulmonary embolism. *Eur Heart J*;21:1301–36, 2000.
 27. Patriquin L, Khorasani R, Polak JF. Correlation of diagnostic imaging and subsequent autopsy findings in patients with pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol*;171:347–9, 1998.
 28. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*;108:978–81, 1995.
 29. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet*;363:1295–305, 2004.
 30. Meyer G, Roy PM, Sors H, Sanchez O. Laboratory tests in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respiration*;70: 125–32, 2003.
 31. Perrier A. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Haematologica*;82:328–31, 1997.
 32. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*;40:1475–8, 2002.

33. Kipper MS, Moser KM, Kortman KE, Ashburn WL. Longterm follow-up of patients with suspected pulmonary embolism and a normal lung scan: perfusion scans in embolic suspects. *Chest*;82:411–5, 1982.
34. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, Laposata M, Taylor TB, Johnson SM, et al. D-dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*;159:1445–9, 1999.
35. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589–602.
36. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317–27.
37. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism: clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1043–66.
38. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004;363:1295–305.
39. Wilson HT, Meagher TM, Williams SJ. Combined helical computed tomographic pulmonary angiography and lung perfusion scintigraphy for investigating acute pulmonary embolism. *Clin Radiol* 2002;57:33–6.
40. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753–9.
41. Gottschalk A, Juni JE, Sostman HD, Coleman RE, Thrall J, McKusick KA, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part I. Data collection and tabulation. *J Nucl Med* 1993;34:1109–18.
42. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993;34:1119–26.
43. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994;193:103–7.
44. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004;45:1501–8.
45. Schümichen C. Nuclear medicine diagnosis of the lung. *Radiology* 2000;40:878–87.
46. Remy-Jardin M, Remy J, Watinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185:381–7.
47. Seppenwoolde Y, Engelsman M, De Jaeger K, Muller SH, Baas P, McShan DL, et al. Optimizing radiation treatment plans for lung cancer using lung perfusion information. *Radiother Oncol* 2002;63:165–77.
48. Johnson K. Ventilation and perfusion scanning in children. *Paediatr Respir Rev* 2000;1(4):347–53.
49. Gelfand MJ, Hannon DW. Nuclear studies of the heart and great vessels. In: Miller J, Gelfand MJ, editors. *Pediatric nuclear imaging*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p 83–101.
50. Pruckmayer M, Zacheri S, Salzer-Muhar U, et al. Scintigraphic assessment of pulmonary and whole-body blood flow patterns after surgical intervention in congenital heart disease. *J Nucl Med* 1999;40:1477–83.

51. Lu G, Shih WJ, Chou C. ^{99m}Tc -MAA total-body imaging to detect intrapulmonary right to left shunts and to evaluate the therapeutic effect in pulmonary arteriovenous shunts. *Clin Nucl Med* 1996;21:197–202
52. Ciofetta G, Piepsz A, Roca I, Fisher S, Hahn K, Sixt R, Biassoni L, De Palma D, Zucchetta P; Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for lung scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Sep;34(9):1518-26.
53. British Nuclear Medicine Society. BNMS Quality Guidelines for ventilation/perfusion imaging for pulmonary embolism. British Nuclear Medicine Society, editor. BNMS Quality Guidelines; 2003.
54. Stabin MG, Breitz HB. Breast milk excretion of radiopharmaceuticals: mechanisms, findings, and radiation dosimetry. *J Nucl Med* 2000;41:863–73.



PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DISEASE

*Samo Vesel**

Congenital heart defects (CHD) occur in 0.8% of live births and represent the largest group among all congenital anomalies. If left untreated, a significant proportion of patients with CHD will develop pulmonary arterial hypertension (PAH). A wide range of CHD can lead to development PAH, but the most important group is left – to – right shunt lesions. The likelihood of developing PAH also depends on the size and location of the defect.

Cardiac defects resulting in systemic – to – pulmonary shunting cause PAH due to increased pulmonary blood flow that results in greater shear as well as circumferential stress. Persistent exposure to increased blood and pressure within the pulmonary vessels induces endothelial dysfunction, leading to impaired production of vasodilators, such as nitric oxide and prostacyclin, and over – expression of vasoconstrictors, such as tromboxane A₂ and endothelin. Endothelial cell dysfunction is also associated with degradation of the extracellular matrix and the release of growth factors which, in turn, induce smooth muscle hypertrophy and proliferation. Beside smooth muscle cells, the vascular remodelling involves also endothelial cells and fibroblasts and results in a progressive increase in pulmonary vascular resistance. Once the increasing pulmonary vascular resistance equals systemic resistance, the left – to – right shunt becomes bi – directional, and once pulmonary vascular resistance exceeds systemic vascular resistance, shunt reversal and the development of Eisenmenger syndrome occurs. Eisenmenger syndrome is the most advanced form of PAH in patients with CHD that clinically presents with multiple organ involvement, with progressive deterioration of function over the time. The signs and symptoms of Eisenmenger syndrome in the advanced stages include central cyanosis, fatigue, dyspnoea, dizziness and syncope and although patients frequently survive into their third or fourth decade is their life expectancy reduced for 30 to 40 years comparing to general population.

* University Medical Centre Ljubljana, Department of Paediatric, Cardiology Unit, Slovenia

Early closure of cardiac defects remains the best way to prevent pulmonary vascular lesions. Currently, operability is most reliably assessed based on haemodynamic data from right heart catheterisation and vasoreactivity testing of the pulmonary circulation. In defining higher “safe” values when considering surgical repair, a threshold pulmonary vascular resistance (PVR) of < 6 Wood units after vasoreactivity testing is generally the consensus of opinion. Patients with values between 6 and 10 Wood units represent a “grey zone” and there is less agreement on management of these “borderline” cases. Patients with higher values of PVR, and especially those with shunt reversal and the development of Eisenmenger syndrome, are considered inoperable due to the irreversible nature of pulmonary vascular lesions.

Management options for patients with Eisenmenger syndrome have been limited until recently mainly to palliative measures. Generally, patients are advised to avoid heavy physical exertion and dehydration, women are also advised to avoid pregnancy. Supportive therapy including diuretics, antiarrhythmics, anticoagulants and iron supplementation may be used empirically, but it does not seem to alter survival rate.

After success in reducing exercise intolerance and symptoms in idiopathic pulmonary arterial hypertension, advanced therapy targeting the abnormal proliferation and contraction of the smooth muscle cells was introduced also to patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease. This therapy includes: (1) prostanoids, (2) phosphodiesterases – 5 inhibitors, and (3) endothelin receptor antagonists. Both, prostanoids and phosphodiesterases – 5 inhibitors were demonstrated to improve functional class and haemodynamics in patients with PAH secondary to CHD in smaller non – randomized studies. For the time being, the strongest supportive dataset of all targeted therapies in PAH – CHD has bosentan, the dual endothelin receptor antagonist, that has been demonstrated in a double – blind, placebo – controlled study in patients with Eisenmenger syndrome to significantly improve haemodynamics and exercise capacity. In a recent study, evaluating a contemporary cohort of adults with Eisenmenger syndrome, the advanced therapy for PAH has been associated also with a substantial survival benefit.

Suggested further reading

1. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case – control study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1737-42.
2. Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic – to – pulmonary shunts and Eisenmenger syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049-66.
3. Bghetti M, Galie N. Eisenmenger syndrome: A clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *JACC* 2009; 53: 733-40.
4. Gatzoulis MA, Alonso-Gonzalez R, Beghetti M. Pulmonary arterial hypertension in paediatric and adult patients with congenital heart disease. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 154-61.

5. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
6. Schulze-Neick I, Beghetti M. Issues related to the management and therapy of paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 331-9.
7. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis M, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
8. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 121: 20-5.



DIJAGNOSTIČKI PRISTUP PACIJENTU SA PLUĆNOM ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM

*Stevan Bajić**

Sažetak

Plućna arterijska hipertenzija (PAH), kao grupa oboljenja, nesumnjivo je jedna od najtežih bolesti našeg doba. Zbog svoje male učestalosti svrstana je i u grupu rijetkih bolesti. Svojom zloćudnošću i terapijskom ograničenošću, ova razarajuća bolest dugo je predstavljala nerješiv problem, kako za oboljele tako i za medicinske stručnjake. Nedostatak stručnog interesa i mali broj istraživača i profesionalaca u ovoj oblasti prevladan je tek u posljednjih desetak godina intenzivnim istraživanjem i razvojem novih grupa lijekova i hirurške terapije. Sve ovo je dovelo do buđenja velikog interesa i razvoja kvalitetnije PAH dijagnostike. Danas postoje razvijene nacionalne i internacionalne smjernice i dijagnostički algoritmi sa ciljem kvalitetnijeg skrininga, dijagnostike i praćenja oboljelih od PAH-a. Nekada neizostavna otvorena ili torakoskopska biopsija pluća sa patohistološkom analizom, a time i stepenovanjem težine PAH, danas je zamijenjena moćnim neinvazivnim i invazivnim dijagnostičkim metodama. Sve ovo je dovelo do ranijeg prepoznavanja, brže dijagnostike i ranijeg i boljeg liječenja ovih oboljenja sa nacionalnim registrima oboljelih.

Uvod

Današnja saznanja o plućnoj arterijskoj hipertenziji kao rijetkoj i izuzetno teškoj grupi oboljenja u čijoj osnovi postoji povišenje pritiska u plućnoj cirkulaciji, u posljednjih desetak godina dramatično su se izmijenila i uvećala. Značajno poboljšanje razumijevanja fiziologije plućne cirkulacije, patofizioloških mehanizama nastanka i unapredovale dijagnostike plućne hipertenzije (PH) i PAH, dovelo je do mogućnosti kvalitetnijeg skrininga pacijenata u visokom riziku, ranije identifikacije, te ranijeg započinjanja ciljne terapije i time suštinskog unapređenja kvaliteta liječenja.

Od frustrirajuće i razarajuće bolesti, kako za pacijente tako i za ljekare, u dekadi velikog progresa došli smo po prvi put u poziciju da aktivno liječimo ovo oboljenje.

* Klinika za dječije bolesti, KC Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Razvijene su pojedinačne nacionalne, a sada i jasne ESC smjernice dijagnostike i liječenja pacijenata sa različitim tipovima PAH.

Postavljanje dijagnoze PAH iziskuje niz kliničkih ispitivanja poduzetih u cilju potvrde ili isključenja prisustva oboljenja, specifične etiologije, razjašnjenja kliničke skupine kao i procjene funkcionalnog i hemodinamskog statusa oboljelog.

Opravdanje započinjanja obimnih dijagnostičkih, a zatim i izvanredno skupih terapijskih procedura kod oboljelih od ovakvih „oboljenja pluća koja dovode do srčane insuficijencije“ zahtijeva da se prvo zapitamo o stvarnoj težini ove grupe oboljenja kao i njenoj učestalosti. Uvidom u egzaktne statističke podatke vidi se da je PAH oboljenje sa srednjom dužinom života od 2,8 godina i po kratkom preživljavanju identično uznapređovalim stadijuma najmalignijih neoplazmi.

O stvarnoj učestalosti oboljenja, statistički pokazatelji relevantnih nacionalnih registara i internacionalnih udruženja za PAH ukazuju jasno da je ova grupa oboljenja značajno prisutnija u opštoj populaciji nego je to ranije bilo prepoznato, sa oko 15-50 oboljelih na 1000000 stanovnika. Još su ilustrativniji pokazatelji prevalencije PAH u populaciji u riziku: idiopatska PAH (IPAH) 39,2%, sistemska skleroza (SSc) 8-16%, urođene srčane anomalije 4-15% i HIV 0,5%. Razlog ovome je stalno rastuća svijest o postojanju oboljenja i mogućnosti njegovog kvalitetnijeg liječenja sa razvojem PAH centara, oformljenjem stručnih timova, nacionalnih registara i udruženja sa trajnim ciljem unapređenja dijagnostike i liječenja PAH.

Iako postoje značajni pozitivni pomaci u ukupnom pristupu liječenju oboljelih od PAH, i danas se značajno kasni sa postavljanjem ispravne dijagnoze. Ovaj problem je univerzalno prisutan, pa tako Francuski nacionalni registar za PAH (2002-2003) navodi podatak o prolongiranoj dijagnostici, uvidom u broj i vrijeme postavljanja ispravne dijagnoze, a prema WHO funkcionalnoj klasifikaciji: FC I 1%, FC II 24%, FC III 63% i FC IV 12%. Iz ovih podataka vidljivo je da je velika većina oboljelih dijagnostikovana veoma kasno, odnosno tek u trećoj FC sa prisutnošću značajnih tegoba i potpuno ispoljene simptomatologije.

Najvažniji razlozi kašnjenja sa postavljanjem dijagnoze PAH su:

- Niska prevalencija oboljenja
- Rijetko prisutna sumnja
- Pacijenti asimptomatski u ranim fazama bolesti
- Nespecifični simptomi

Određen broj oboljenja srca i pluća kao i drugih sistema svojom kliničkom prezentacijom se u određenim fazama bolesti prezentira kao PAH. U diferencijalno dijagnostičkom algoritmu slijedeća oboljenja se najčešće prezentuju kao PAH:

- Astma
- Hronična opstruktivna bolest pluća
- Anemija (hemolitička)

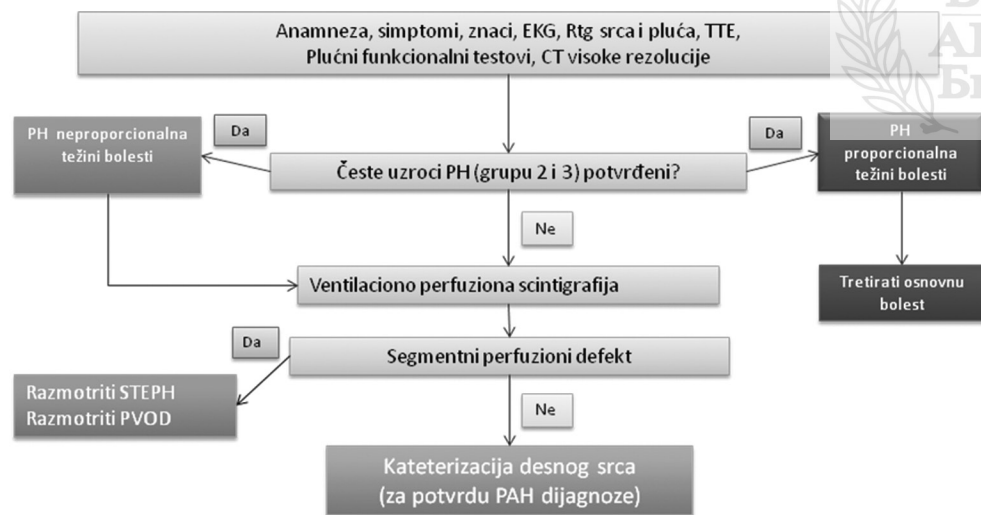
- Insuficijencija (lijevog) srca

Evaluacija pacijenta sa suspektom PAH prolazi kroz slijedeće faze:

- Potvrda ili odbacivanje dijagnoze
- Razvrstavanje unutar kliničke grupe PH i PAH
- Razjašnjenje etiologije unutar funkcionalne grupe
- Evaluacija funkcionalnog i hemodinamskog poremećaja

U cilju adekvatnog pristupa pacijentu sa PAH u svakodnevnoj kliničkoj praksi su razvijeni i dijagnostički algoritmi.

Proces dijagnostike PAH započinje uvidom u anamnestičke podatke i kliničkim pregledom oboljelog, a zatim i učinjenim bazičnim setom nalaza: EKG, Rtg srca i pluća, ehokardiografija, funkcionalnim plućnim testovima i kompjuterizovanom tomografijom. Na ovaj način se pokušavaju identifikovati češće kliničke grupe oboljenja sa PH. U ove grupe svrstane su bolesti lijevog srca i plućne bolesti. U slučaju nepostojanja navedenih grupa oboljenja pristupa se ventilaciono perfuziono scintigrafiji radi identifikacije eventualne hronične tromboembolijske PH. U slučaju isključenja postojanja tromboembolijske PH potrebno je učiniti kateterizaciju desnog srca radi postavljanja konačne dijagnoze PH. Dodatni dijagnostički testovi koji uključuju bi-hemijska, hematološka i imunološka ispitivanja, kao i serološku i ultrazvučnu dijagnostiku, spadaju u standardnu dijagnostiku PAH.



PVOD-plućna veno olovizna bolest
STEPH-hronična tromboemb. PH
TTE –transtorakalni EHO

2-oboljenja lijevog srca
3-oboljenja pluća
Adopted from Galiè N, et al. Eur Heart J 2009; 30:2493-537

Tabela: Dijagnostički algoritam PAH

Klinička prezentacija

Klinička prezentacija PAH je nespecifična i često se preklapa sa velikim brojem drugih oboljenja. Simptomi koji se javljaju češće uključuju gubitak daha, pojačan zamor i bolove u grudnom košu. Rjeđe su prisutne palpitacije, vrtoglavice, sinkope i trbušni bolovi. Samo u uznapredovalim fazama bolesti javljaju se i simptomi u mirovanju. Fizikalni nalaz na srcu nastaje uslijed značajno povišenog pritiska u plućnoj arteriji i desnim srčanim kavitetima: pojačan udar srčanog vrha, akcentuaciju drugog srčanog tona, pansistolni šum trikuspidne regurgitacije i dijastolni Graham-Steel-ov šum plućne insuficijencije. Pored nalaza na srcu prisutni su i cijanoza, hepatomegalija, periferni edemi, ascites, hemoptizija, epistaksa, promuklost. U slučaju skleroderme postoje tipične promjene kože kao što su digitalne ulceracije i sclerodaktilija, dok inspiratorni pukoti upućuju na prisutnost intersticijske bolesti pluća. U slučaju značajne lezije jetre prisutne su jetrene stigme kao: spajder nevusi, palmarni eritem, a u slučaju prisustva IPAH ili USA: batičasti prsti i fenomen satnog stakla. Pored nevedenih, postoje i drugi specifični simptomi i znaci asocirani sa osnovnim oboljenjem u sklopu kojeg je prisutna PAH.

Elektrokardiogram

Iako često nespecifičan, izmijenjen EKG može ukazati na prisustvo plućne hipertenzije sa znacima desne osovine srca i hipertrofije desne komore (prisutna u 87% slučajeva) i dilatacije desne predkomore. Nepostojanje nevedenih odstupanja ne isključuje prisutnost PH i PAH, čak ni prisustvo značajnih hemodinamskih abnormalnosti sa senzitivnošću od 55% i specifičnošću od 70%. Prisustvo malignih ventrikularnih poremećaja srčanog ritma je rijetko, a prisustvo supraventrikularnih aritmija tipa atrijalnog flatera i fibrilacije je obično vezano za uznapredovali stadij bolesti, što po pravilu dovodi do daljnje kliničke deterioracije.

Radiološki nalaz

Iako stepen PAH često ne korelira sa radiološkim nalazom, slika “osušenog drveta” sa prisustvom izrazito dilatiranog stabla i glavnih grana plućne arterije, što je u suprotnosti s “obrezanim” granama (gubitak) perifernih krvnih sudova pluća, je najkarakterističnija slika razvijene PAH. U 90% bolesnika s IPAH nalaz vaskularne šare pluća je nenormalan u vrijeme postavljanja dijagnoze. Dilatirana predkomora, a zatim kardiomegalija zbog uvećanja desne komore mogu se vidjeti u uznapredovalim fazama bolesti. Rendgenska snimka omogućava i dodatnu dijagnostiku umjerene do ozbiljne bolesti pluća ili prisustva plućne venske hipertenzije zbog lijeve srčane bolesti.

Krvni testovi i imunologija

Svaka osoba sa sumnjom na postojanje PH mora se podvrgnuti biohemijskim analizama radi uvida u biohemijske poremećaje, stepen lezije organa i eventualno

etiološko razjašnjenje bolesti. Pored biohemijskih analiza, obavezno se provode hematološki testovi kao i testovi funkcije štitaste žlijezde. Serološko testiranje je važno zbog detekcije HIV-a, hepatitisa, trombofilije i bolesti vezivnog tkiva, prvenstveno sistemske skleroze. Prisustvo antinuklearnih i velikog broja drugih antitijela je zabilježeno kod pacijenata sa sisteskim lupusom i idiopatskom PAH, ali i u drugim oboljenja asociranim sa PH.

Ehokardiografija

Iako sama metoda ima određena ograničenja, transtrakalna ehokardiografija nudi veliki broj parametara koji koreliraju sa hemodinamskim stanjem desnog srca i aktuelnim pritiscima u plućnoj arteriji. Obzirom na dostupnost i izvanrednu korist u dijagnostici PAH, ehokardiografija je neizostavna u slučajevima postojanja slučaju sumnje na PAH. Procjena plućnog arterijskog pritiska zasnovana na ehokardiografskom nalazu:

- Značajnom gradijentu pritiska trikuspidne regurgitacije
- Uvećanju kaviteta DV i DA
- Smanjenju kaviteta LV
- Paradoksija pokreta IVS-a uslijed opterećenja DV
- Punjenju DV zavisnom od atrijske sistole
- Prisustvu perikardijalnog izljeva

Najveći broj radova ukazuje da ultrazvučna procjena pritiska u desnoj komori, pa time i u plućnoj arteriji samo na osnovi mjerenja gradijanta transtrikuspidnog pritiska, bez prisustva pulmonalne stenoze, ne korelira u potpunosti sa realnim vrijednostima plućnog arterijskog pritiska (PAP). Pri procjeni realne vrijednosti PAP prisustva PH valja uzeti u obzir i druge ehokardiografske varijable. Radna grupa za izradu ESC vodiča za PH i PAH predložila je arbitrarne kriterijume za procjenu PH na osnovu regurgitacione brzine TV, procijenjenog pritiska u PA i drugih ehokardiografskih varijabli u stanju mirovanja:

- Ehokardiografska dijagnoza: PH manje vjerovatna
- Ehokardiografska dijagnoza: PH moguća
- Ehokardiografska dijagnoza: PH vjerovatna

Usljed nedostatka čvrstih dokaza za sada, stres ehokardiografija nije preporučena za dijagnostiku PH. Ehokardiografija može značajno da pomogne u etiološkoj dijagnostici PH i PAH, posebno kod urođenih srčanih anomalija i bolesti lijevog srca.

Kompjuterizovana tomografija i plućna angiografija

Kompjuterizovana tomografija (KT) daje izvanredan uvid u stanje plućnog parenhima, prisustvo intersticijske bolesti i emfizema pluća, kao i plućne veno-okluzivne bolesti i plućne hemangiomatoze. Kontrastna KT i angiografija su suverene metode u procjeni mogućnosti operativnog liječenja hronične tromboembolijske PH, prisustva



kolateralna, arterijsko venskih malformacija i vaskulitisa. Kvalitetniji kontrasti i oprema i obučeni timovi omogućavaju da se angiografija danas može bez većeg rizika uraditi i kod praktično svih pacijenata sa PH.

Magnetna rezonanca srca

Direktana procjena veličine, morfologije, funkcije i mase desne komore koja je ehokardiografski problematična, moguća je srčanom magnetnom rezonancom (MR). Pored ovoga, MR omogućava i kvalitetnu neinvazivnu hemodinamsku procjenu preko udarnog i minutnog volumena srca. Vrijednosti end-dijastolnih volumena lijeve i desne komore inicijalno pohranjenih nude mogućnost kasnijeg praćenja te procjene pogoršanja srčane insuficijencije i time progresije bolesti.

Ispitivanja plućne funkcije i arterijskih plinova

Ispitivanje plućnih funkcija i gasnih analiza značajno doprinosi ukupnoj dijagnostici pacijenta sa sumnjom na postojanje opstruktivnih i parenhimskih bolesti pluća u osnovi oboljelih od PAH. Prisutne su specifične promjene u difuzionom kapacitetu pluća za ugljični monoksid i ugljen dioksid a takođe i promjene u volumenima. Ovim ispitivanjima može se postaviti dijagnoza intersticijskih plućnih bolesti. Ako postoji klinička sumnja, skrining noćne oksimetrije može pomoći u identifikaciji ili isključenju opstruktivne sleep apneje.

Ventilaciono-perfuziona scintigrafija

U slučaju postojanja sumnje na prisustvo hronične tromboembolijske plućne hipertenzije ventilaciono-perfuziona scintigrafija pluća je izvanredna dijagnostička metoda sa mogućnošću procjene operativnog liječenja. Senzitivnost metode je 90-100%, a specifičnost 94-100%

Ultrazvuk abdomena

Pri postojanju sumnje na prisustvo ciroze jetre i/ili portale hipertenzije potrebno je učiniti ultrazvučni pregled trbušnih organa i na taj način isključiti sumnju. Definitivna potvrda prisustva i nivoa povišenog pritiska u portnoj veni se postavlja kateterizacijom.

Kateterizacija desnog srca

Ova metoda i dalje predstavlja zlatni standard za potvrdu dijagnoze PAH. Dobijanjem egzaktnih podataka sagledava se potpuno jasno hemodinamska abnormalnost u konkretnom slučaju. Iako invazivna, uz informativnost, metoda je i jako sigurna, čak i kod pacijenata sa teškom PAH. Veliki broj varijabli se direktno mjeri u sklopu kateterizacije desnog srca: pritisci u desnim srčanim kavitetima i sistemskim venama,

pritisci u plućnoj cirkulaciji, minutni volumen srca, e젝ciona frakcija desne komore i saturacija krvi kiseonikom. Iz datih varijabli i površine tijela se izračunavaju sljedeći parametri: plućna vaskularna rezistencija, transpulmonalni gradijent, minutni volumen srca, srčani indeks i sistemska vaskularna rezistencija. U rijetkim slučajevima se kateterizira i lijevo srce u slučajevima opravdane sumnje na bolesti lijevog srca i razjašnjenja prisustva pre ili postkapilarne PH. Potrebno je učiniti u vrijeme postavljanja dijagnoze i testiranje vazoreaktivnosti plućne cirkulacije zbog procijene benefita od terapije blokatorima kalcijumovih kanala. Procijena vazoreaktivnosti se vrši plućnim vazodilatatorima kratkog djelovanja, najčešće sa NO, ali u pojedinim slučajevima i epoprostenolom i adenozinom. Za razliku od IPAH pacijenti sa PAH asociranim sa drugim bolestima imaju manji benefit od uvođenja terapije kalcijumovim blokatorima, dok je u slučaju PAH asocirane sa Eisenmenger-ovim sindromom upotreba kalcijumovih blokatora sporna, pa se postavlja opravdano pitanje koristi ispitivanja vazoreaktivnosti u ovim slučajevima.

Biopsija pluća

Nekada dijagnostički neizostavna otvorena ili torakoskopska biopsija pluća danas je u kliničkoj praksi uglavnom napuštena, jer se navedenom učinjenom dijagnostikom dolazi do jednako kvalitetne dijagnoze, a sama procedura nosi značajan rizik po oboljelog.

Literatura:

1. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004;43:461–466.
2. Nazzareno Galie (Chairperson); Marius M. Hoeper (Germany); Marc Humbert (France); Adam Torbicki (Poland); Jean-Luc Vachiery (France); Joan Albert Barbera (Spain); ESC guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
3. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–223.
4. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoeper MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127–132.
5. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179:615–621.
6. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797–2802.
7. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De ZD, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108–113.

8. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004;43: 461–466.
9. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, de Groote P, Remy-Jardin M, Matran R, Lambert M, Queyrel V, Morell-Dubois S, Guillevin L, Hatron PY. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007;34:1005–1011.
10. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546–2552.
11. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.
12. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007;28:1187–1189. 59.
13. Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1307–1311.
14. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122:1668–1673.
15. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579–1583.
16. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;133:163–169.

PROCJENA OPERABILNOSTI PACIJENATA SA UROĐENIM ANOMALIJAMA SRCA I PLUĆNOM HIPERTENZIJOM

*Zijo Begić**

Sažetak

Plućna hipertenzija – PH (srednji pritisak u plućnoj arteriji u mirovanju iznad 25 mmHg ili pri opterećenju, za vrijeme kateterizacije iznad 30 mmHg) u djece je najčešće vezana za pojavu srčanih i plućnih bolesti (sekundarna), a rjeđe se javlja kao primarni poremećaj plućne vaskulature (primarna – 5 %). U svakodnevnoj pedijatrijskoj kliničkoj praksi najveći problem je procjena PH kod urođenih anomalija srca (UAS), lijevo-desnog šanta (L-D šant), gdje povišenje plućne vaskularne rezistencije (PVR) dovodi do ireverzibilnih promjena (fiksirana PH) koje su kontraindikacija za operativni tretman. Etabilirana procjena operabilnosti ovih pacijenata se vrši kateterizacijom, direktnim mjerenjem pritiska u plućima. Ukoliko nakon najmanje deset minuta izlaganja pacijenta vazodilatacijskom responderu pritisak u plućima (PVR) padne više od 20% od osnovne fiksirane vrijednosti, onda se radi o ireverzibilnoj (nefiksiranoj) PH-pozitivan nalaz.

U periodu april 1997. do augusta 2011. g. urađeno je ukupno 210 pedijatrijskih kateterizacija srca, (44,4 % svih operisanih -473 pacijenta), 166 (79%) dijagnostičkih i 44 (21%) interventivnih kateterizacija. Unutar pomenutih dijagnostičkih kateterizacija kod 45 (27,1%) pacijenata je rađena procjena PH sa UAS (djevojčica 25). Kod 15 (33,3%) pacijenata smo imali fiksiranu (ireverzibilnu) PH, a u 9 pacijenata (60%) fiksirana PH je bila udružena sa Down sindromom. Od 30 pacijenata koji su nakon kateterizacije bili sa nefiksiranom (reverzibilnom) PH, nije operisano četvoro djece.

Pedijatrijska kateterizacija je zlatni standard u procjeni operabilnosti UAS sa PH, kod anomalija sa L-D šantom.

Ključne riječi: procjena plućne hipertenzije, urođene anomalije srca, operabilnost, rezultati

Uvod

Plućna hipertenzija je hemodinamsko patofiziološko stanje definirano kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog pritiska preko 25, odnosno 30 mm Hg u mirovanju,

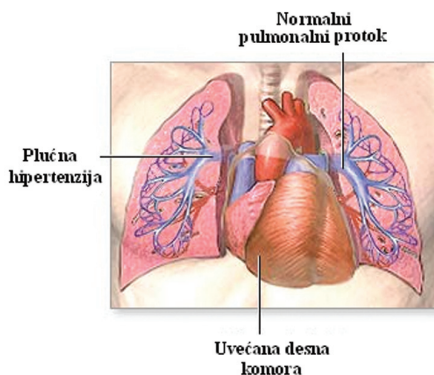
* Pedijatrijska klinika, KCU Sarajevo, Bosna i Hercegovina

mjereno kateterizacijom desnog srca (1). Plućna hipertenzija (PH) u djece je najčešće vezana za pojavu srčanih i plućnih bolesti (sekundarna), a rjeđe se javlja kao primarni poremećaj plućne vaskulature (primarna) – do 5 %. Primarna plućna hipertenzija može biti sporadična, ali i familijarna (autosomno dominantne bolesti sa ograničenom penetracijom, uz mapiran gen za plućnu hipertenziju na hromosomu 2q31/32) (1). Sekundarna plućna hipertenzija u svakodnevnoj praksi je najčešće vezana za već pomenute urođene anomalije srca sa lijevo-desnim šantom, bolesti vezivnog tkiva, djecu sa bronho-pulmonalnom displazijom, ali i djecu kod kojih se PH razvije i nakon operacije urođenih anomalija srca. Etiološki može biti hiperkinetička, reaktivna i pasivna PH, hemodinamski: kapilarna, prekapilarna i postkapilarna. Najaktuelnija je klinička klasifikacija (Dana Point, 2008) koja PH klasifikuje šest grupa sa različitim patološkim, patofiziološkim, prognostičkim i terapijskim osobinama (2):

1. Plućna arterijska hipertenzija (PAH) – idiopatska, nasljedna, inducirana lijekovima i toksinima, PH povezana sa sistemskim, plućnim, kongenitalnim anomalijama srca, portalnom hipertenzijom i hroničnom hemolitičkom anemijom, te perzistentna plućna hipertenzija u novorođenčadi
2. Plućna veno – okluzivna bolest i/ ili plućna kapilarna hemangiomatoza
3. Plućna hipertenzija zbog bolesti lijevog srca- sistolna i dijasolna disfunkcija, valvularna bolest
4. Plućna hipertenzija zbog plućne bolesti i /ili hipoksemije
5. Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija
6. PH sa nejasnim i / ili multifaktorskim mehanizmima

Sušтина bolesti su patološke promjene plućne vaskulature izazvane povišenim pritiskom koji dovodi do hipertrofije i hiperplazije glatkih mišića krvnih sudova, ćelijske intimalne proliferacije, akumulacije fibroznog tkiva u intimi i eventualnim stvaranjem pleksiformnih lezija koje progrediraju u angiomatozne, što na kraju rezultira fibrinoidnom nekrozom intime i medije, odnosno nekrotizirajućim, obliterirajućim arteritisom (1958. Heath i Edwards) (7). Povišeni vaskularni otpor je rezultat strukturnih promjena plućne vaskulature u vidu smanjenja ukupne površine i/ili aktivne konstrukcije plućnih žila (slika 1). Ukoliko je plućna vaskularna (opstruktivna) bolest ili pulmonalna skleroza uzrokovana kongenitalnom anomalijom srca naziva se Eisenmengerov sindrom (ES). Simptomi su bol u grudnom košu pri opterećenju, nedostatak zraka, sinkope, iznenadno lupanje srca, osjećaj hladnoće i bolnosti na okrajinama, edemi, povećanje jetre, cijanoza prvenstveno usnica, hemoptoe, nizak pritisak, dispneja i ubrzano zamaranje, smanjena tolerancija na napor. Fizikalno šum je diskretan ili se ne čuje, ali je naglašen drugi ton – pulmonalna komponenta. Laboratorijski nalaz nije specifičan, mada se nađe policitemija, na EKG-u desna ventrikularna hipertrofija, a na rendgenu karakteristična slika ogoljelog stabla. Skrining u vidu šestominutnog testa opterećenja (hodanje-ergometrija), kao i ultrazvuk procjenom veličine pritiska u desnoj komori na osnovu trikuspidalne regurgitacije ili gradijenta plućne regurgitacije, flateringa plućne valvule, su pouzdane za postojanje PH mada mogu dati lažno pozitivne ili lažno negativne rezultate

Hemodinamski podaci nivoa plućne hipertenzije i plućne vaskularne rezistencije mogu biti određeni samo kateterizacijom. U svakodnevnoj pedijatrijskoj kliničkoj praksi najviše problema imamo kod urođenih anomalija srca, lijevo-desnog šanta gdje povećanje plućne vaskularne rezistencije dovodi do ireverzibilnih promjena koje su kontraindikacija operativnom tretmanu. Procjena operabilnosti ovih pacijenata se vrši desnom kateterizacijom, direktnim mjerenjem pritiska u plućima kateterom. Ako pritisak u plućima nakon davanja čistog kiseonika padne više od 20% u odnosu na osnovnu fiksiranu vrijednost onda je to pozitivan odgovor i pokazuje da postoje još rezerve te da se može pristupiti kardiohirurškom zahvatu. Osim kiseonika se koristi dušikov oksid, uz preferiranje opšte anestezije i mehaničke ventilacije. Znači da djeca koja odgovaraju za vrijeme kateterizacije na vazodilatatorske respondere su još uvijek operabilna. Bilo koja procjena plućne hipertenzije sem kateterizacije je nedostatna i ne smije biti parametar koji će odlučivati da li se neko sa urođenom anomalijom srca i plućnom hipertenzijom može operisati. Tretman je još uvijek vrlo kompleksan i vjerovatno bi prevencija PH bila optimalna terapijska mjera. Terapija osnovne bolesti, potporna terapija (kisik, digoksin, vazodilatatori, antikoagulansi, blokatori kalcijevih jona), kao i specifično liječenje sa tri osnovne skupine lijekova (prostanoidi, antagonisti endotelinskih receptora i inhibitora fosfodiesteraze 5 (PDE 5 inhibitore) samostalno ili kombinovano su današnje preporuke.



Slika 1. Prikaz normalnog plućnog protoka i plućne hipertenzije

Cilj rada

Cilj rada je prikazati značaj i procjenu plućne hipertenzije kod kongenitalnih anomalija srca L-D šanta u cjelokupnoj kazuistici operativnih i invazivno tretiranih pacijenata.

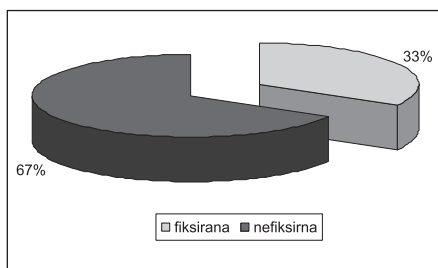
Materijal i metode rada

Obradeni su podaci kardiohirurških zahvata i invazivne kardiodijagnostike djece u periodu april 1997. do augusta 2011.g.. u KCU Sarajevo. Ukupno je u ovom periodu

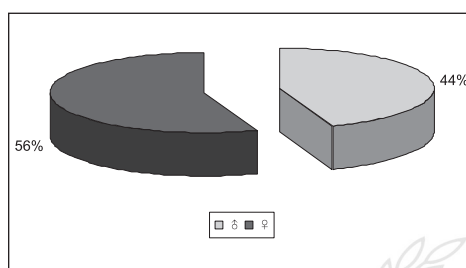
dijagnosticirano preoperativno i operativno, kao i postoperativno kardiohirurški zbrinuto 473 djece sa urođenim srčanim manama, te je urađeno ukupno 210 pedijatrijskih kateterizacija srca, (44,4 % svih operisanih).

Rezultati

Od ukupnog broja urađenih pedijatrijskih kateterizacija srca (210) imali smo 166 (79%) dijagnostičkih kateterizacija i 44 interventne (terapijske-21%). Unutar pomenutih dijagnostičkih kateterizacija kod 45 (27,1%) pacijenata je rađena procjena PH sa UAS (djevojčica 25) L-D šanta pri čemu je indikacija za kateterizaciju bila procjena plućne hipertenzije, odnosno mogućnosti operativne korekcije urođene srčane mane.

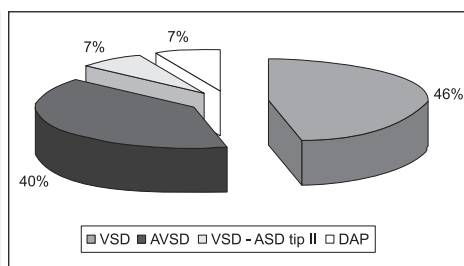
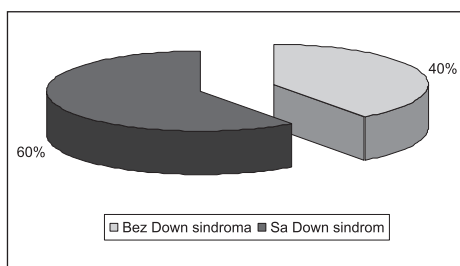


Dijagram 1. Rezultati procjene PH kateterizacijom

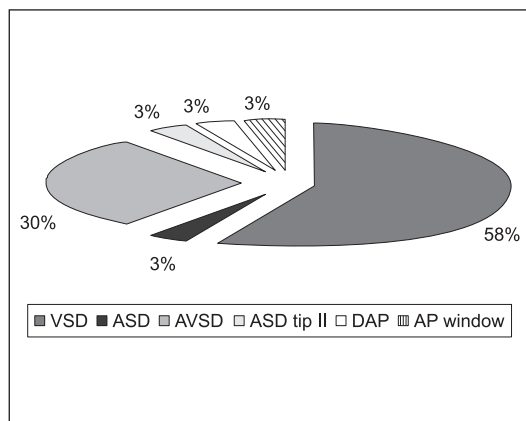


Dijagram 2. Spolna zastupljenost pacijenata

Radilo se o ventrikularnom septalnom defektu (VSD), atrioventrikularnom-septalnom defektu (AVSD), atrijalnom septalnom defektu (ASD), duktus arteriosus perzistensu (DAP) te rjeđe izolovanim ili drugim pridruženim kongenitalnim anomalijama srca. 30 (66,6%) pacijenata su imali reverzibilnu ili nefiksiranu PH, što je omogućilo neposredni ili odložni kardiohirurški tretman urođene srčane mane sa L-D šantom. Kod 15 (33,3%) pacijenata smo imali fiksiranu (ireverzibilnu) PH, a u 9 pacijenata (60%) fiksirana PH je bila udružena sa Down sindromom. Od 30 pacijenata koji su nakon kateterizacije bili sa nefiksiranom (reverzibilnom) PH, nije operisano samo četvoro djece.



Dijagram 3. Zastupljenost Down sindroma u USA
Dijagram 4. Distribucija USA sa fiksiranom PH
sa PH – fiksirana PH (VSD-7, AVSD-6, VSD-ASD tip II-1, DAP-1)



Dijagram 5. Distribucija USA sa nefiksiranom PH (VSD-17, AVSD-9, VSD-ASD tip II-1, DAP-1, AP window-1)

Diskusija

Plućna hipertenzija (PH) je teška progresivna bolest sa lošom prognozom (4). Javlja se zbog primarnog poremećaja plućne vaskulature bez poznatog uzroka ili sekundarno kod različitih srčanih i plućnih bolesti. Reverzibilnost ovisi o njenom trajanju i stepenu vazokonstrikcije, te strukturnim promjenama plućnih krvnih žila (3). Kongenitalne anomalije srca sa L-D šantom su čest uzrok pojave PH zbog povećanog protoka krvi kroz pluća. Pritisak u plućima je rezultanta determinanti plućnog protoka, plućne vaskularne rezistencije i pritiska u lijevoj pretkomori. Patofiziološki kod ovih urođenih srčanih mana PH je anterogradna i hipervolemijska sa većim i manjim protokom krvi u zavisnosti da li su kongenitalne anomalije srca pretrikuspidne ili posttrikuspidne. Bolest prolazi reverzibilnu fazu gdje patohistološke promjene još uvijek imaju mogućnost regresije PH nakon kardiohirurškog zatvaranja L-D šanta. Ukoliko pređemo tanku crvenu liniju nastanka ireverzibilnih promjena u zidovima krvnih sudova koji dovode do opstrukcije a kasnije i do obliteracije onda govorimo o sindromu Eisenmenger, odnosno o ireverzibilnoj fazi bolesti. Mada je uzrok najčešće veliki VSD, perzistirajući DAP, AP window, truncus arteriosus perzistens, zajednički ventrikul, totalni anomalni venski utok, treba imati na umu da nakon treće decenije do ovog stanja može dovesti i ASD. Veliki VSD sa D-L šantom i cijanozom se označava kao Eisenmengerov kompleks. Prirodni tok PH sa USA L-D šanta razvija postepeno pogoršanje cijanoze, intoleranciju na napor, dispneju i srčanu insuficijenciju uz brojne komplikacije u vidu aritmija, tromboembolija, cerebralnih apscesa, bakterijskog endokarditisa, masivnih hemoptizija, a po pravilu smrt najčešće nastupa tek poslije dječije dobi (5). Promjene koje govore u prilog PH-a su znaci popuštanja desne komore, brza progresija bolesti, skraćeni 6-minutni test postignute udaljenosti hodom (6MWD, 6-minute walk distance), povišen natriuretski peptid (BNP), perikardijalni izljev i značajna disfunkcija desne komore, hemodinamske

abnormalnosti poput visokog tlaka u desnoj pretkomori i sniženog srčanog indeksa (8, 9, 10, 11). Dijagnoza se bazira na seriji pretraga koje uključuju mjerenje plućne i srčane funkcije da bi se isključila druga stanja i bolesti. Rano postavljanje dijagnoze te rani početak liječenja važni su radi odgode napredovanja bolesti, da se smanje simptomi i težina bolesti. Zadnjih dvadesetak godina je preporuka operacije mana L-D šanta osobito posttrikuspidnih do kraja druge godine života, odnosno djece sa Downovim sindromom do kraja dojenačkog perioda (6).

Zaključak

Posljednjih godina u liječenju plućne arterijske hipertenzije ostvaren je veliki napredak. Specifična terapija značajno poboljšava simptome i usporava napredovanje bolesti. Sekundarna plućna hipertenzija bi morala biti tretirana preventivno i kauzalno. PH kod USA L-D šanta podrazumijeva ranu operativnu korekciju. Pedijatrijska kateterizacija ostaje zlatni standard u procjeni operabilnosti UAS sa PH, kod anomalija sa L-D šantom. Djeca sa Downovim sindromom i kongenitalnom anomalijom srca L-D šanta vrlo rano zahtijevaju operativnu korekciju uz poseban oprez.

Literatura

1. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), Sarajevo 2011.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension . The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Sarajevo, 2010.
3. Zdravković D. Problemi u pedijatriji 2010. Zavod za udžbenike Beograd, 2011. 321-328.
4. Tomulić V, Vitezić D, Zaputović L. Plućna arterijska hipertenzija - rijetka i teška bolest. Medix broj 87/88, Zagreb, maj 2010
5. Simeunović S i sar. Plućna hipertenzija u Kardiologija treće izdanje, tom 1, Štamparija Srpske pravoslavne crkve, Beograd, 2000.
6. Nelson, Udžbenik pedijatrije, knjiga 2, 17. izdanje. Bard-Fin, Beograd, 2009.
7. Malčić I i sur. Pedijatrijska kardiologija odabrana poglavlja-2. dio.Medicinska naklada Zagreb, 2003.
8. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. Cir- culation 2000;102:865-70.
9. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. J Car- diol 2001;37:110-1.
10. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. Circulation 2006;114:1417-31.
11. Mesihović-Dinarević S. Dječija kardiologija (od fetusa do adolescenata).Medicinski fakultet, Sarajevo, 2000.

SILDENAFIL U LIJEČENJU PLUĆNE HIPERTENZIJE – NAŠA ISKUSTVA

*Fedžat Jonuzi**

Sažetak

Uvod

Plućna hipertenzija (PH) je povećanje krvnog tlaka na nivou plućne vaskulature. Susrećemo je kod urođenih srčanih mana (USM) a u velikom broju i postoperativno.

Sildenafil je potentni plućni vaskularni dilatator. Spada u grupu selektivni 5 inhibitor fosfodiesteraze. Naša iskustva su novijeg datuma i temelje se na davanju peroralnog sildenafila na osnovu iskustvenih izvještaja drugih autora koji navode da se sildenafil dobro podnosi kod djece sa idiopatskom plućnom hipertenzijom i plućnom arterijskom hipertenzijom povezanom sa urođenim srčanim manama. *Cilj rada* je da se ukaže na efikasnost i opravdanost upotrebe kod APH razne geneze.

Metod rada

Korištena je retrospektivna analiza pacijenata za period od dvije godine. Pacijenti su obrađeni klinički, biohemijski, ehokardiografski sa hemodinamskom procjenom. Razvrstani su prema spolu, starosti, strukturi oboljenja, te vremenu uključenja sildenafila. Pratili smo nivo oxihemoglobina te kombinaciju sa drugim lijekovima.

Rezultati

Ukupno je bilo 10 pacijenata kod kojih je bio uključen peroralni sildenafil. Muških je bilo 6/10(60%), ženskih 4/10(40%). Neonatusa je bilo 3/10(30%), postoperativnih USM 5/10(50%), USM bez operacije 2/10(20%). Prema strukturi oboljenja PPHN 3/10(30%), ASD postop., 2/10(20%), VSD 2/10(20%), Tetrallogia Fallot (TF) 2/10(20%), kompleksna srčana mana 1/10(10%).

U prvih 5 dana verifikacije APH kod 3/10(30%), od 5-10 dana 3/10(30%) i poslije 10-og dana 4/10(40%) - Oksihemoglobin pokazuje značajni porast nakon 48 h pri dozi od 0,5 do 1 mg/kg tt na 6 h.

* Pedijatrijska klinika KCU Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Zaključak

Sildenafil ima poznati efekat u tretmanu PH i prihvaćen je rutinski sam ili u kombinaciji sa drugim lijekovima. Značajni broj studija daje prednost I.V. davanju siledenafila te ga treba uvesti u algoritmu tretmana PH.

Ključne riječi: sildenafil, inhibitor fosfodiesteraze, plućna hipertenzija

Uvod

Plućna hipertenzija (PH) je hemodinamsko patofiziološko stanje definirano kao povećanje pritiska u plućnoj vaskulaturi dok se arterijska plućna hipertenzija (APH) definiše kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog pritiska iznad 25 mmHg u fazi mirovanja. Susrećemo je kod urođenih srčanih mana (USM) a u velikom broju i postoperativno.

Grčki filozof i liječnik, Galen u II vijeku prije nove ere ispravlja zablude o protoku krvi kroz vene a vazduha kroz arterije, te daje tačne podatke o plućnoj cirkulaciji i vezu sa desnim srcem. William Harvey daje tumačenje o plućnoj cirkulaciji i to objavljuje 1628. g. u dijelu Exercitatio anatomica. Adolf Fick 1870. g. daje nov metod za mjerenje količine krvi koja se izbacuje pri svakoj sistoli komora. Werner Forssmann 1929. god. sam sebi izvodi kateterizaciju srca čime su se stvorili uslovi za moderna ispitivanja hemodinamskih zbivanja (33).

Prema dosadašnjim saznanjima plućna hipertenzija se klasificira u pet vrsta i to kao *arterijska, venska, hipoksična, tromboembolijska* ili *ostale*. Stoga je i terapijski pristup kroz dugi niz godina bio podređen patofiziološkim zbivanjima na nivou plućne vaskulature. Sildenafil je jedan od novijih lijekova koji se upotrebljava u liječenju PH.

Razvoj Sildenafilila je započeo od 1986. kada su kemičari u Pfizer-u u potrazi za potentnim lijekom za liječenje hipertenzije postavili za cilj povećanje renalne tubularne djelatnosti a što je rezultiralo vazodilatacijom. Ispitivanja su bila usmjerena prema liječenju angine. Rezultati su bili razočaravajući, ali su neki pacijenti dobili neočekivano kao nuspojavu erekciju penisa (25). Potom su ispitivanja preusmjerena u tom pravcu što dovodi do njegovog razvoja u tretmanu erektilne disfunkcije. U toku proučavanja mehanizma djelovanja sildenafilila pretpostavka je bila da bi isti lijek bio djelotvoran u liječenju PH. Na kraju veliki broj autora naglašava njegovu ulogu u liječenju PH sto rezultira odobrenjem od strane FDA za ovu indikaciju. Sildenafil se daje oralno mada u novije vrijeme kod teških formi PH neki preporučuju i I.V. davanje, jer se dobro toleriše, a ne zahtijeva intenzivno praćenje, što je atraktivna alternativa drugim lijekovima za liječenje PH.

Patogeneze i klinički tok PH

Plućna hipertenzija je opći izraz za bolest. Proces rezultira progresivnim povećanjem plućnog arterijskog tlaka (mPAP) (≥ 25 mmHg mPAP u mirovanju ili ≥ 30 mmHg uz vježbe (2).

Plućna arterijska hipertenzija (PAH) je specifičan podtip PH s plućnim kapilarnim tlakom (PCWP) ≤ 15 mmHg i plućnim vaskularnim otporom (PVR) > 3 stand. jedinice.

Patogenetski u osnovi leži disfunkcija na nivou endotela koja proizilazi iz neravnoteže endogenih vazokonstriktora (endotelin-1) i endogenih vazodilatatora (dušikov oksid, prostaciklin). Disfunkcija izaziva stezanje krvnih sudova, proliferaciju intime krvnih žila sa mogućom trombozom plućnih krvnih sudova. Bez obzira na etiologiju, patološka pojava je iznimno slična, često sugerirajući na patologiju osnovne bolesti (9, 10). Iako su otkriveni mnogi patofiziološki mehanizmi prisutni u stanicama i tkivima bolesnika s PAH-om, tačna interakcije među njima na početku bolesti i u njenoj progresiji nisu do kraja razjašnjene. Posljedični porast plućnog vaskularnog otpora vodi do preopterećenja desne klijetke, hipertrofije i dilatacije te zatajivanja i smrti.

Terapije PH

Liječenje PAH-a u novijem razdoblju je doživjelo izuzetnu evoluciju. Primjena novih lijekova značajno smanjuje simptome, poboljšava kvalitetu života te usporava progresiju bolesti (20, 30, 32). U meta-analizi 23 kontrolirana randomizirana klinička ispitivanja u bolesnika liječenih lijekovima utvrđeno je smanjenje smrtnosti za 43% i smanjenje hospitalizacija za 61% u usporedbi s placebom (33). Rezultati meta-analize dobiveni su nakon prosječnog razdoblja liječenja od 14,3 nedelja te u potpunosti potvrđuju djelotvornost farmakološkog liječenja PAH-a.

Terapija PH bi se prema dosadašnjim saznanjima mogla podijeliti u tri grupe i to: *Konvencionalna, specifična i kombinovana terapija.*

Konvencionalna terapija podrazumijeva isključivo potpurnu terapiju i podrazumijeva primjenu kisika, digoksina, peroralnih vazodilatatora i antikoagulantnih lijekova (varfarina) (2, 34). Takvim načinom liječenja omogućeno je isključivo simptomatsko poboljšanje, ali s minimalnim ili bez ikakvog učinka na progresiju bolesti.

Specifično liječenje PAH-a uključuje tri osnovne skupine lijekova: prostanoide, antagoniste endotelinskih receptora i inhibitore fosfodiesteraze 5 (PDE 5 inhibitore).

U slučaju neodgovarajućeg odgovora na liječenje određenim lijekom, smjernice preporučuju *kombiniranu* primjenu lijekova iz osnovnih triju skupina (prostanoidi, antagonisti endotelinskih receptora (bosentan) i inhibitori fosfodiesteraze 5 (sildenafil)).

Godine 1996. intravenska primjena *epoprostenola* u jednoj kontrolisanoj studiji pokazala je značajno poboljšanje vježbe tolerancije, hemodinamike i preživljavanje u PAH (3).

Prostacyclin i drugi prostanoidi od tada se mogu ordinirati u liječenju PH kontinuirano intravenski, inhalacijom ili pak peroralnim davanjem. Tok liječenja se može

komplikirati izazivanjem sistemske hipotenzije što rezultira hipoksemijom što je važno u sklopu ventilacije i perfuzije.

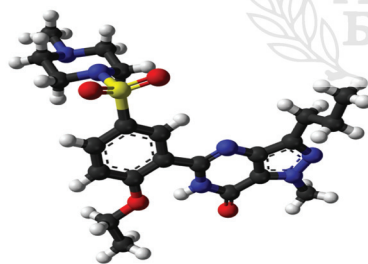
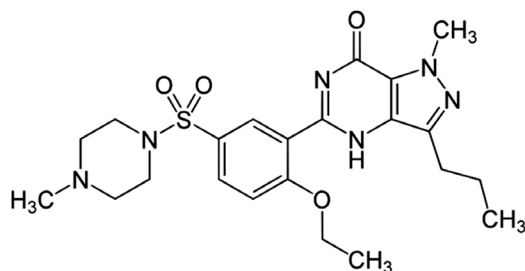
Dvije randomizirane studije pokazuju značajna poboljšanja kod bolesnika kod kojih je uključen antagonist endotelin B receptora *bosentan* (6, 30).

U novije doba ovoj paleti lijekova pridružio se i *sildenafil*, 5 inhibitor fosfodiesteraze koji sam ili u kombinaciji sa drugim lijekovima koristi kod PH. Njegovu učinkovitost dokazuju autori kod 193 djece od 16 studija i 28 slučajeva serije i izvješća. Primarnu učinkovitost prema podacima iz literature sugeriraju da je sildenafil koristan za lakše odvikavanje od udahnutog azotnog oksida u djece nakon kardiohirurške intervencije. Isti govore o dobroj podnošljivosti kod djece sa idiopatskom plućnom arterijskom hipertenzijom i plućnom arterijskom hipertenzijom koja je povezana sa USM-a.

Kombinovana terapija u PAH

Podaci o kombinovanoj terapiji u PH su ograničeni, ali to je već postala uobičajena praksa među nekim liječnicima (16). Slično kao i terapija kongestivnog zatajenja srca, pacijenti mogu imati koristi od sinergističkih učinaka lijekova s različitim mehanizmima djelovanja. Brojne male studije su počeli istraživati korisnost ovog pristupa (12, 13, 16, 17).

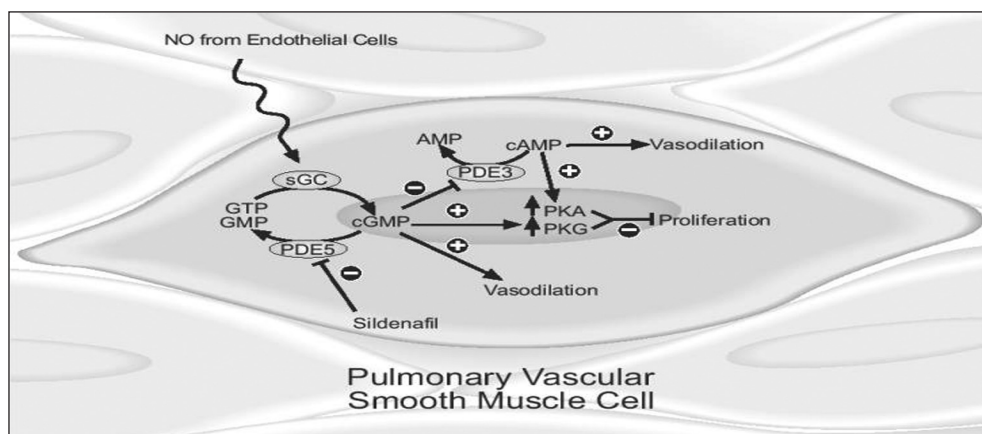
Farmakologija i farmakodinamika u PH



Hemijski sastav:

1-[4-ethoxy-3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)phenylsulfonyl]-4-methylpiperazine

Sildenafil - (*Revatio*) je selektivan i moćan inhibitor PDE tipa 5 koji posebno degradira ciklički guanosine monofosfat i nalazi se u visokim koncentracijama u plućne arterije i korpus cavernosum (4, 26, 29).



Slika 1

Mehanizam vazodilatacijsko i antiproliferativni učinak sildenafila.

Cilj rada je da se ukaže na efikasnost i opravdanost upotrebe kod APH razne geneze (PPHN i USM sa i bez operacije).

Metod rada

Korišćena je retrospektivna analiza pacijenata za period od dvije godine. Pacijenti su obrađeni klinički, biohemijski, ehokardiografski sa hemodinamskom procjenom. Razvrstani su prema spolu, starosti, strukturi oboljenja, te vremenu uključenja sildenafila. Pratili smo nivo oxihemoglobina te kombinaciju sa drugim lijekovima.

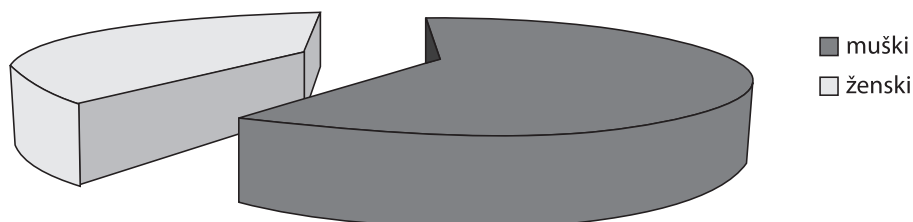
Rezultati

Ukupno je bilo 10 pacijenata na terapiji sa sildenafilom.

Spol pacijenata

Spol	Muški	Ženski
	6/10 (60%)	4/10(40%)

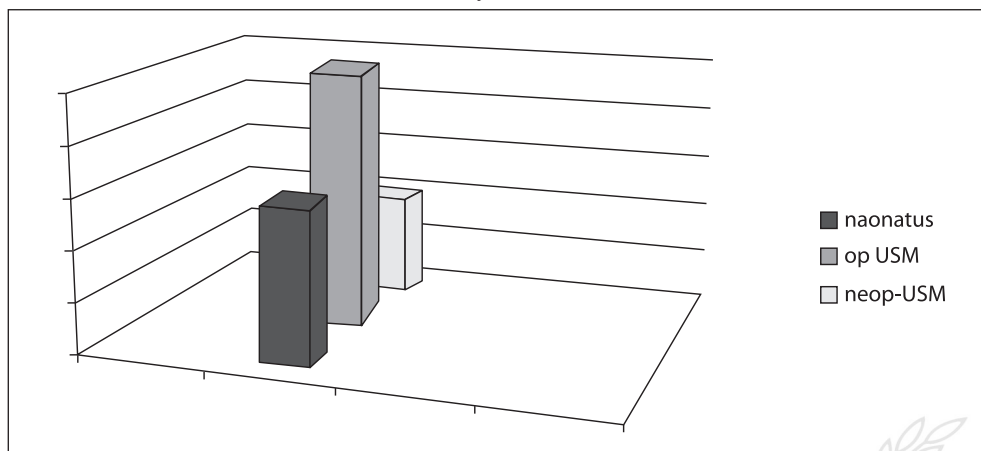
Grafikon 1.



Starost pacijenta

Starost	Neonatusa	USM sa operacijom	USM bez operacije
	3/10 (30%)	5/10(50%)	2/10(20%)

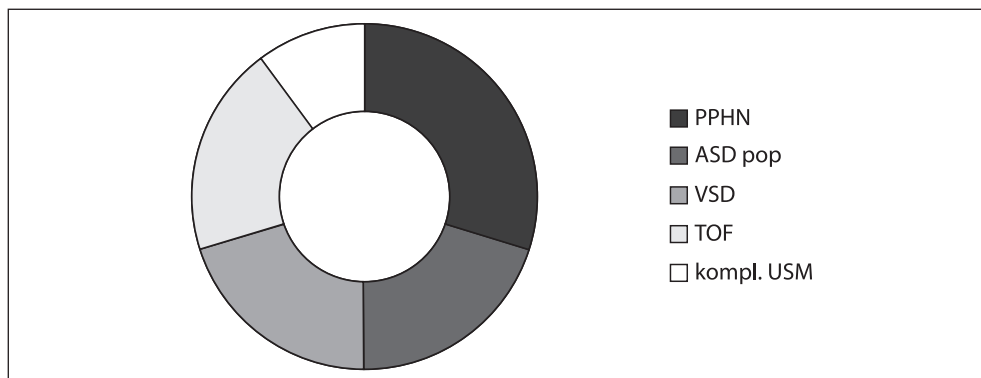
Grafikon 2.



Struktura oboljenja

Oboljenje	PPHN	ASD postop.	VSD	TOF	Kopleksna USM
	3/10 (30%)	2/10 (20%)	2/10 (20%)	2/10 (20%)	1/10 (10%)

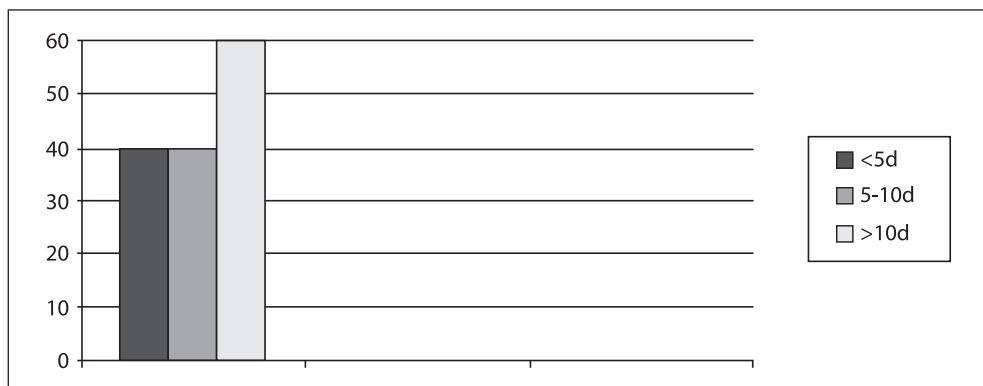
Grafikon 3.



Vrijeme verifikacije PH

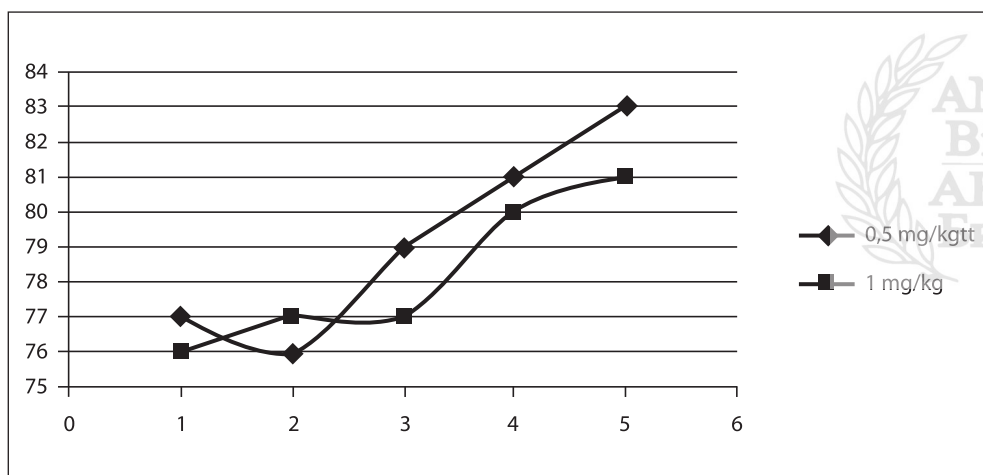
Vrijeme	< 5 dana	5 – 10 dana	>10 dana
	3/10 (30%)	3/10 (30%)	4/10 (40%)

Grafikon 4.



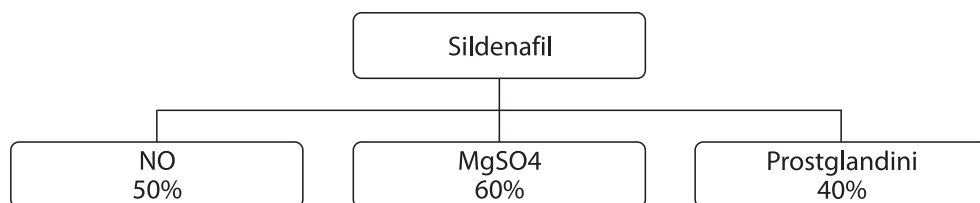
Oksihemoglobin pokazuje značajni porast nakon 48 h pri dozi od 0,5 do 1 mg/kg tt na 6 h

Grafikon 5.



Kombinacija sa drugim lijekovima NO u 5/10(50%),MgSO₄ 6/10(60%) i prostglandini u 4/10(40%).

lijek	NO	MgSO ₄	Prostglandini
	5/10(50%)	6/10(60%)	4/10(40%)



Diskusija

U našem radu prikazali smo distribuciju pacijenata prema spolu i starosti djece gdje je bilo više muške djece što odgovara i prijemu pacijenata za kardiohiruršku korekciju USM. Dvoje djece sa USM je bilo pod terapijom a da nije urađena kardiohirurška korekcija. U strukturi oboljenja skoro podjednako učestvuju ASD, VSD, TF dok je troje novorođenčadi bilo pod terapijom sa sildenafilom.

Ovo je važno jer se metabolizam sildenafilu odvija prvenstveno preko jetrenih enzima citokroma P450, ali ga novorođenčad dobro podnosi dok bolesnici stariji od 65. g., s klirensom kreatinina manji od 30, sa jetrenom cirozom imaju smanjen klirens sildenafilu. I pored toga dokazane nuspojave sildenafilu od strane drugih autora (glavobolje, dispepsija, nosna kongestija) (9) ovim radom nismo mogli dokazati. Dokazani nusfekti Sildenafilu su vjerovatno kao razlog što isti dovodi do malog obično klinički beznačajnog pada krvnog tlaka (20). Inhibicija jetrenih enzima može pojačati nepovoljne učinke sildenafilu. Ispitivanja sildenafilu do sada pokazuju da isti utiče na brzu i potentnu vazodilataciju što rezultira boljom hemodinamikom. Davanjem jedne oralne doze sildenafilu uzrokuje značajno smanjenje u mPAP i PVR sa minimalnim ili bez utjecaja na srednji arterijski tlak (MAP) i dovodi do poboljšanja, ili trend poboljšanja u srčanom izbačaju. Vrh učinka je za 60 minuta i traje 4 sata (13, 16, 22). Našim radom uspjeli smo dokazati značajno povećanje oxihemoglobina nakon 48 h od davanje 0,5-1 mg/kg sildenafilu. Druge dvije studije pokazuju farmakodinamski odnos u odnosu na dozu lijeka, promjenu srčanog indeksa, plućnog arterijskog pritiska, i indeksa plućnog i vaskularnog otpora (13). Jedan izvještaj opisuje smanjenja u omjeru PVR sistemskog vaskularnog otpora (SVR) sa nižim dozama, što ukazuje na selektivnost za plućnu vaskulaturu (13). Veličina učinka u plućnoj cirkulaciji se može usporediti s onim učinkom od udahnutog iloprosta i prostacyclina (16, 22). U našem radu prikazali smo naše kombinacije lijekova za liječenje PH. Najčešća kombinacija je bila sa MgSO₄ a podjednako je bio uključen sa NO i prostoglandinima. Vazodilatatori mogu poboljšati hemodinamiku, ali na proliferaciju endotela koja je prisutna u progresiji bolesti ne mogu da utiču. Sildenafil može spriječiti ili preokrenuti proces proliferacije endotela kroz NO i cGMP modulacijom proliferacije glatkih mišića i apoptoze (7, 11, 21, 24, 26). Klinički podaci s odgovarajućim vremenom praćenja u bolesnika gdje je uključen sildenafil su do sada nedovoljni za rješavanje te mogućnosti, ali ograničeni podaci iz ranih studija pokazuju da je konstatacija uvjerljiva i logična.

Klinička primjena sildenafilu do sada je dokazana kod raznih vrsta PH a najpre kod PAU tri rondonizirane studije (5, 10, 31) HIV-om povezana PAU (35).

Hemolize povezane PAU (23) te Perzistentna plućna hipertenzija neonatusa (PPHN) (18, 33).

Pri ordiniranju sildenafilu važno je poznavati *kontraindikacije*. Istodobna primjena bilo kojeg organskog nitrata (nitroglicerina uključujući i isosorbid dinitrat, isosorbit minonitrat) u zadnjih 24 h što može izazvati kobnu hipotenziju.

Preosjetljivost na lijek je kontraindikovana naročito kod mladih pacijenata.

Važno je napomenuti upotrebu sildenafilu sa oprezom kod: anatomske deformacije penisa, KV bolesti, poremećajima krvarenja, bolesti jetre, oštećenje bubrega, upotrebe više antihipertenzivnih lijekova kod retinitis pigmentosa, predispozicije za prijelaz, te istodobne primjene inhibitora CYP3A4.

Doza lijeka kod djece iznosi 0,5 – 1 mg/kg tt dok kod odraslih >25 mg se ne smije uzimati unutar 4h od uzimanja alfa blokera. Ne treba istovremeno koristiti paralelne lijekove iz grupe inhibitora PDE5 (sildenafil i vardenafil).

Zaključak

U zadnje vrijeme načinjen je značajan napredak na polju terapije PH što je rezultiralo smanjenjem morbiditeta i mortaliteta od ove bolesti.

Evidentan progres je načinjen primjenom oralne terapije a naročito početkom administriranja sildenafilu u tretmanu PAH koji prelazi u prvu liniju oralne terapije za bolesnike sa simptomatskom PAH a koji nemaju indikaciju za liječenje prostaciklinima.

Sildenafil ima ljekovit učinak u PH ali isto tako ima pozitivan efekat u remodeliranju krvnog suda kod prisutne proliferacije.

Pokazuje se korisnim u liječenju raznih vrsta PH, dobro se podnosi i ne treba intenzivni nadzor pacijenata te se vrlo bezbjedno može dati I.V. kod pacijenata kojima je to potrebno.

Literatura:

1. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84:e4
2. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*, 1999; 99: 1197–1208.
3. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med*. 1996;334:296–302.
4. Boolell MM, Gepi-Attee SS, Gingell JJC, et al. Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. *Br J Urol*. 1996;78:257–61.

5. Bharani, A, Mathew, V, Sahu, A, et al The efficacy and tolerability of sildenafil in patients with moderate-to-severe pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2003;55:55-59
6. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358:1119–23.
7. Chiche JD, et al. Adenovirus-mediated gene transfer of cgmp-dependent protein kinase increases the sensitivity of cultured vascular smooth muscle cells to the antiproliferative and pro-apoptotic effects of nitric oxide/cgmp. *J Biol Chem*. 1998;273:34263–71.
8. Erickson S, Reyes J, Bohn D, et al. Sildenafil (Viagra) in childhood and neonatal pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:402A.
9. Galie, N, Ghofrani, HA, Torbicki, A, et al Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-2157
10. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(24):2243–78.
11. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators inhibit mitogenesis and proliferation of balb/c 3t3 fibroblasts by a cyclic gmp-independent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;171:474–9.
12. Gombert-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, et al. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2005;96:1334–6.
13. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
14. Gilbert N, Luther YC, Miera O, et al. Initial experience with bosentan (Tracleer) as treatment for pulmonary arterial hypertension (PAH) due to congenital heart disease in infants and young children. *Z Kardiol* 2005; 94: 570–574.
15. Haworth SG. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in childhood. *Cardiol Rev*. Mar-Apr 2010;18(2):64-6.
16. Hoeper, MM, Schwarze, M, Ehlerding, S, et al Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342,1866-1870
17. Ikeda D, Tsujino I, Ohira H, et al. Addition of oral sildenafil to beraprost is a safe and effective therapeutic option for patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;45:286–9.
18. Jonuzi, F., Perzistentna plućna hipertenzija (PPHN) na odjelu intenzivne terapije ,III kongres kardiologa i angiologa Bosne i Hercegovine. Tuzla, 27-30. maj. Medicinski Arhiv 58.:58, 2004.
19. Kleinsasser A, Loeckinger A, Hoermann C, et al. Sildenafil modulates hemodynamics and pulmonary gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:339-43.
20. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation*. 2004;110:3149–55.
21. Lee SH, Channick RN. Endothelin antagonism in pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26:402–8.
22. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2002;90:677–80.

23. Machado RF, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: New insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol.* 2005;129:449–64.
24. Osinski MT, Rauch BH, Schror K. Antimitogenic actions of organic nitrates are potentiated by sildenafil and mediated via activation of protein kinase a. *Mol Pharmacol.* 2001;59:1044–50.
25. Morales A, Gingell C, Collins M, et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra®) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1998;10:69–73. (PubMed)
26. Pauvert O, Lugnier C, Keravis T, et al. Effect of sildenafil on cyclic nucleotide phosphodiesterase activity, vascular tone and calcium signaling in rat pulmonary artery. *Br J Pharmacol.* 2003;139:513–22.
27. Pollman MJ, Yamada T, Horiuchi M, et al. Vasoactive substances regulate vascular smooth muscle cell apoptosis. Countervailing influences of nitric oxide and angiotensin ii. *Circ Res.* 1996;79:748–56.
28. Rashid A, Ivy D. Severe paediatric pulmonary hypertension: new management strategies. *Arch Dis Child* 2005;90: 92–98.
29. Rabe KF, Tenor H, Dent G, et al. Identification of pde isozymes in human pulmonary artery and effect of selective pde inhibitors. *Am J Physiol.* 1994;266:L536–43.
30. Rubin, LJ, Badesch, DB, Barst, RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J dMe* 2002;346,896-903
31. Sastry, BK, Narasimhan, C, Reddy, NK, et al. A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2002;54,410-414
32. Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1098-102.
33. Simeunović, S., Plućna hipertenzija u urođenim srčanim manama. Beograd, 1992. :9-14-
34. Travadi JN, Patole SK. Phosphodiesterase inhibitors for persistent pulmonary hypertension of the newborn: A review. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:529–35.
35. Wong AR, Rasool AH, Abidin NZ, et al. Sildenafil as treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary hypertension in a child. *J Paediatr Child Health.* 2006;42:147–8.

LISTA PREDAVAČA

1. Dopisni član ANUBiH Senka Mesihović-Dinarević – Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine, Bistrik 7, 71000 Sarajevo; Pedijatrijska klinika, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Patriotske lige 81, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina; Tel.: +387 33 566 428; e-mail: info@pedijatrija-sa.ba
2. Prof. dr Amira Redžić – Medicinski fakultet, Univerziteta u Sarajevu, Čekaluša 90, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina; e-mail: amira.redzic@yahoo.com
3. Prof. dr Emina Nakaš-Ićindić – Medicinski fakultet, Univerziteta u Sarajevu, Čekaluša 90, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
4. Doc. dr Vesna Loza – Klinika za bolesti srca i reumatizam, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
5. Prof. dr Elma Kučukalić-Selimović – Klinika za nuklearnu medicinu, Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina; Tel.: +387 33 297 165; Fax: +387 33 298 240; e-mail: nuk.medicina@bih.net.ba
6. Doc. dr Samo Vesel – University Medical Centre Ljubljana, Department of Paediatric, Cardiology Unit, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana, Slovenia; Tel: +386 1 522 9332, 9286; Fax: +386 1 522 25 17; e-mail: samo.vesel@mf.uni-lj.si
7. Mr. sci. dr Stevan Bajić – Klinika za dječije bolesti, Klinički Centar Banja Luka, Zdrave Korde 1, 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina; Tel.: +387 51 342 463
8. Mr. sci. dr Zijo Begić – Pedijatrijska klinika, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Patriotske lige 81, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina; Tel.: +387 33 566 428
9. Prim. dr Fedžat Jonuzi – Pedijatrijska klinika, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Patriotske lige 81, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina; Tel.: +387 33 566 428; e-mail: jonuzif@bih.net.ba



Finansijska podrška simpozijuma

GENERALNI SPONZOR



Medis International d.o.o. Sarajevo

DONATOR



Bayer HealthCare

Bayer d.o.o. Sarajevo

Izdavač
ANUBiH

Glavna urednica
Senka Mesihović-Dinarević

Sekretarica redakcije
Nerma Tanović

DTP
Narcis Pozderac, TDP Sarajevo

Štampa
Dobra knjiga, Sarajevo

Tiraž
200

CIP – Katalogizacija u publikaciji
Nacionalna i univerzitetska biblioteka
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

616.131-008.331.1(063)(082)

INTERNACIONALNI simpozijum o plućnoj arterijskoj
hipertenziji (2011 ; Sarajevo)

Zbornik radova = Proceedings / Internacionalni
simpozijum o plućnoj arterijskoj hipertenziji,
Sarajevo, 29. septembar 2011. ; glavna urednica
Senka Mesihović-Dinarević. – Sarajevo : Akademija
nauka i umjetnosti BiH – Academy of Sciences and
Arts of Bosnia and Herzegovina, 2011. – 83 str. :
ilustr. ; 24 cm. – (Posebna izdanja / Akademija
nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine ; knj.
139. Odjeljenje medicinskih nauka ; knj. 39)

Na spor. nas. Str.: International symposium on
pulmonary artery hypertension. – Bibliografija uz
svaki rad.

ISBN 978-9958-501-62-3

1. Up. stv. nasl. – I. International Symposium
On Pulmonary Artery Hypertension (2011 ; Sarajevo)
vidi Internacionalni simpozijum o plućnoj
arterijskoj hipertenziji (2011 ; Sarajevo)
COBISS.BH-ID 19076614



