

## **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)

**Authors/Task Force Members:** Nazzareno Galie` (Chairperson) (Italy)\*; Marius M. Hoeper (Germany); Marc Humbert (France); Adam Torbicki (Poland); Jean-Luc Vachiery (France); Joan Albert Barbera (Spain); Maurice Beghetti (Switzerland); Paul Corris (UK); Sean Gaine (Ireland); J. Simon Gibbs (UK); Miguel Angel Gomez-Sanchez (Spain); Guillaume Jondeau (France); Walter Klepetko (Austria) Christian Opitz (Germany); Andrew Peacock (UK); Lewis Rubin (USA); Michael Zellweger (Switzerland); Gerald Simonneau (France)  
**ESC Committee for Practice Guidelines (CPG):** Alec Vahanian (Chairperson) (France); Angelo Auricchio (Switzerland); Jeroen Bax (The Netherlands); Claudio Ceconi (Italy); Veronica Dean (France); Gerasimos Filippatos (Greece); Christian Funck-Brentano (France); Richard Hobbs (UK); Peter Kearney (Ireland); Theresa McDonagh (UK); Keith McGregor (France); Bogdan A. Popescu (Romania); Zeljko Reiner (Croatia); Udo Sechtem (Germany); Per Anton Sirnes (Norway); Michal Tendera (Poland); Panos Vardas (Greece); Petr Widimsky (Czech Republic)

**Document Reviewers:** Udo Sechtem (CPG Review Coordinator) (Germany); Nawwar Al Attar (France); Felicita Andreotti (Italy); Michael Aschermann (Czech Republic); Riccardo Asteggiano (Italy); Ray Benza (USA); Rolf Berger (The Netherlands); Damien Bonnet (France); Marion Delcroix (Belgium); Luke Howard (UK); Anastasia N Kitsiou (Greece); Irene Lang (Austria); Aldo Maggioni (Italy); Jens Erik Nielsen-Kudsk (Denmark); Myung Park (USA); Pasquale Perrone-Filardi (Italy); Suzanna Price (UK); Maria Teresa Subirana Domenech (Spain); Anton Vonk-Noordegraaf (The Netherlands); Jose Luis Zamorano (Spain)

The disclosure forms of all the authors and reviewers are available on the ESC website [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

## SADRŽAJ

1 – Uvod .....	3
2 – Definicije .....	3
3 – Klinička klasifikacija plućne hipertenzije.....	5
4 – Plućna arterijska hipertenzija (grupa 1) .....	6
5 – Plućna veno-okluzivna bolest i plućna kapilarna hemangiomatoza (Grupa 1).....	23
6 – Plućna hipertenzija uslijed bolesti lijevog srca (Grupa 2).....	23
7 – Plućna hipertenzija uslijed bolesti pluća i/ili hipoksemije (Grupa 3) .	24
8 – Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija (Grupa 4).....	25
9 – Definicija referalnog centra plućne arterijske hipertenzije .....	26

## 1 – Uvod

Plućna hipertenzija je hemodinamsko patofiziološko stanje definirano kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog pritiska preko 25 mmHG, u mirovanju, mjereno kateterizacijom desnog srca. Plućna hipertenzija se može dokazati i Dopler.ehokardiografijom, mada ova metoda može dati lažno pozitivne ili lažno negativne rezultate.

Dijagnostički algoritam je napravljen da olakša identifikaciju specifične kliničke grupe plućne hipertenzije I klasificira različite tipove plućne hipertenzije.

Strategija tretmana se značajno razlikuje između 6 kliničkih grupa. PAH – 1 je jedina klinička grupa sa specifičnom terapijom lijekovima i dat je algoritam liječenja zasnovan na dokazima. ( slika 2); definicije za evaluaciju težine stanja pacijenta, njihovi ciljevi tretmana i strategija održavanja, takođe su bili uključeni. Specifične karakteristike različitih tipova PAH, uključujući i pedijatrijske pacijente, su naglašene.

Specifične kliničke, dijagnostičke i terapijske karakteristike individualnih kliničkih grupa 2,3 i 4 su detaljnije diskutirane.

## 2 – Definicije

Definicija	Karakteristike	Kliničke grupe
Plućna hipertenzija	Prosječni PAP $\geq$ 25 mm Hg	Sve
Prekapilarna PH	Prosječni PAP $\geq$ 25 mm Hg PKP $\leq$ 15 mm Hg KO normalan ili smanjen	1- Plućna arterijska hipertenzija 3- PH zbog plućne bolesti 4- Hronična tromboembolijska PH 5- PH sa nejasnim multifaktorijalnim mehanizmima
Postkapilarna PH	Prosječni PAP $\geq$ 25 mm Hg PKP $>$ 15 mm Hg KO normalan ili smanjen	2- PH zbog bolesti lijevog srca
Pasivna		

Reaktivna (izvan proporcija)	TGP $\leq$ 12 mm Hg	
	TGP $>$ 12 mm Hg	

Legenda: PAP- plućni arterijski pritisak, PH- plućna hipertenzija, PKP- plućni kapilarni pritisak; KO –kardijalni output; TGP- transpulmonarni gradijent pritiska (prosječan PAP- prosječan PKP);

Definicija plućne hipertenzije, tokom vježbanja, kao prosječna vrijednost PAP $>$  30 mm Hg, što je izmjereno kateterizacijom desnog srca, nije podržana objavljenim podacima.

<b>Tabela 2:</b> Arbitrarni kriteriji za prisustvo PH bazirani na vrijednosti trikuspidalne regurgitacije i vrijednosti sistolnog pritiska PA ustanovljen doplerom u stanju mirovanja ( pretpostavka je da je normalan pritisak u desnom atriju 5mm Hg) i na osnovu dodatnih ehokardiografskih varijabli koje upućuju na PH
<b>Dijagnoza ehokardiografijom: PH vjerovatno nije</b>
Brzina trikuspidalne regurgitacije $\leq$ 2,8 m/sec, PA sistolni pritisak $\leq$ 36 mmHg ali nema prisutnosti dodatnih ehokardiografskih varijabli koje ukazuju na PH
<b>Dijagnoza ehokardiografijom: PH moguća</b>
Brzina trikuspidalne regurgitacije $\leq$ 2,8 m/sec, PA sistolni pritisak $\leq$ 36 mmHg ali prisutnost dodatnih ehokardiografskih varijabli koje ukazuju na PH
Brzina trikuspidalne regurgitacije 2,9 - 3,4 m/sec, PA sistolni pritisak 37 - 50mmHg sa ili bez prisutnosti dodatnih ehokardiografskih varijabli koje ukazuju na PH
<b>Dijagnoza ehokardiografijom: PH vjerovatna</b>
Brzina trikuspidalne regurgitacije $>$ 3,4 m/sec, PA sistolni pritisak $>$ 50 mmHg sa ili bez prisutnosti dodatnih ehokardiografskih varijabli koje ukazuju na PH
<b>Dopler ehokardiografija tokom vježbanja nije preporučena kao skrining PH</b>

PA- plućna arterija

Druge ehokardiografske varijable koje mogu podići ili pojačati sumnju na PH uključuju povećanu brzinu regurgitacije pulmonalne valvule, i kratko vrijeme ubrzanja DV eejkcije u PA. Ovdje treba spomenuti i LV ekscentrični index,TAPSE(tricuspid annular plane systolic excursion),MPI-Tei index(myocardium performance index),TDI(tissue dopler imaging) kao dobre metode u ehokardiografskoj potvrdi težine plućne hipertenzije.

Povećane dimenzije komora desnog srca, abnormalan oblik i pokreti interventrikularnog septuma, povećana debljina zida DV i dilatirana glavna PA, takođe sugerišu na PH, ali s tendencijom da se pojave kasnije, kako bolest ide svojim tokom.

### 3 – Klinička klasifikacija plućne hipertenzije

Klinička stanja sa PH su klasificirana u šest grupa sa različitim patološkim, patofiziološkim, prognostičkim i terapijskim osobinama. (Tabela 3)

<b>Tabela 3</b> : Najnovija klinička klasifikacija plućne hipertenzije (Dana Point, 2008)
<b>1. Plućna arterijska hipertenzija (PAH)</b>
1.1 Idiopatska 1.2 Nasljedna 1.2.1 KMPR2 1.2.2 ALK1, endoglin ( sa ili bez nasljedne hemoragijske teleangiektazije) 1.2.3 Nepoznata 1.3 Inducirana lijekovima i toksinima 1.4 Povezana sa (PPAH): 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 hemolitičnom anemijom 1.5 Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta
<b>1'. Plućna veno – okluzivna bolest i/ ili plućna kapilarna hemangiomatoza</b>
<b>2. Plućna hipertenzija zbog bolesti lijevog srca</b>
2.1 Sistolna disfunkcija 2.2 Dijastolna disfunkcija 2.3 Valvularna bolest
<b>3. Plućna hipertenzija zbog plućne bolesti i /ili hipoksemije</b>
3.1 Hronična opstruktivna plućna bolest 3.2 Intersticijalna plućna bolest 3.3 Druge plućne bolesti sa miješanom restriktivnom i opstruktivnom šemom 3.4 Poremećaj disanja uslijed spavanja 3.5 Poremećaji alveolarne hipoventilacije 3.6 Hronično izlaganje većim nadmorskim visinama 3.7 Razvojne abnormalnosti
<b>4. Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija</b>
<b>5. PH sa nejasnim i / ili multifaktorskim mehanizmima</b>
5.1 Hematološki poremećaji: mijeloproliferativne bolesti, splenektomija 5.2 Sistemske bolesti, sarkoidoza, Pluća histocitoza Langerhansovih ćelija, limfangiolejomiozomatoza, neurofibromatoza, vaskulitis 5.3 Metabolički poremećaji: bolest odlaganja glikogena, Gaucher-ova bolest, poremećaji štitnjače 5.4 Druge: opstrukcija tumorom, fibrozni medijastinitis, hronično renalno popuštanje na dijalizi.

Legenda: KMPR2 - kostani morfogenetski protein receptor; ALK1 – aktivna receptor-like kinaza 1 gen, PPAH – povezana sa PAH;

Klasifikacija kongenitalne srčane bolesti ( KSB) koja izaziva PAH, zahtijeva kliničku (Tabela 4) i anatomsko – patofiziološku verziju ( omogućenu u punoj verziji vodiča), da bi bolje definisali svakog pacijenta pojedinačno.

<b>Tabela 4 :</b> Klinička klasifikacija kongenitalne, sistemsko - plućni šantovi povezani sa plućnom arterijskom hipertenzijom
<b>A) Eisenmengersov sindrom</b>
Uključuje sve sistemsko-plućne šantove zbog velikih defekata koji vode teškom povećanju PVR i rezultiraju reverznim (plućno-sistemskim) ili obosmjernim šantom. Cijanoza, eritrocitoza, i involviranje multiplih organa je prisutno.
<b>B) Plućna arterijska hipertenzija povezana sa sistemsko-plućnim šantovima</b>
Kod pacijenata sa srednje do velikim defektima, povećanje PVR je blago do umjereno, sistemsko-plućni šant je još uvijek uveliko prisutan i nema cijanoze u mirovanju.
<b>C) Plućna arterijska hipertenzija sa malim* defektima</b>
U slučajevima sa malim defektima ( obično ventrikularni septalni defekti < 1 cm i atrijalno septalni defekti < 2 cm efektivnog dijametra, što je ocijenjeno ehokardiografijom) klinička slika je veoma slična idiopatskoj PAH.
<b>D) Plućna arterijska hipertenzija poslije korektivnih srčanih operacija</b>
U ovim slučajevima, kongenitalna srčana bolest je korigovana, ali PAH je ili i dalje prisutna odmah nakon operacije ili se pojavila nakon nekoliko mjeseci ili godina od operacije, u odsustvu značajnih postoperativnih rezidualnih kongenitalnih lezija ili defekata koje ostaju kao sekvela od prethodne operacije.

PVR- plućna vaskularna rezistencija; \*- veličina se odnosi na odrasle pacijente

## 4 – Plućna arterijska hipertenzija (grupa 1)

*Plućna arterijska hipertenzija (PAH)* je kliničko stanje karakterizirano prisustvom prekapilarne PH u odsustvu drugih uzroka kao što je npr. PH zbog plućnih bolesti, hronična tromboemolijska PH ili neke druge rijetke bolesti. PAH uključuje različite forme koje dijele sličnu kliničku sliku i virtuelno identične patološke promjene plućne mikrocirkulacije.

## 4.1 Dijagnoza

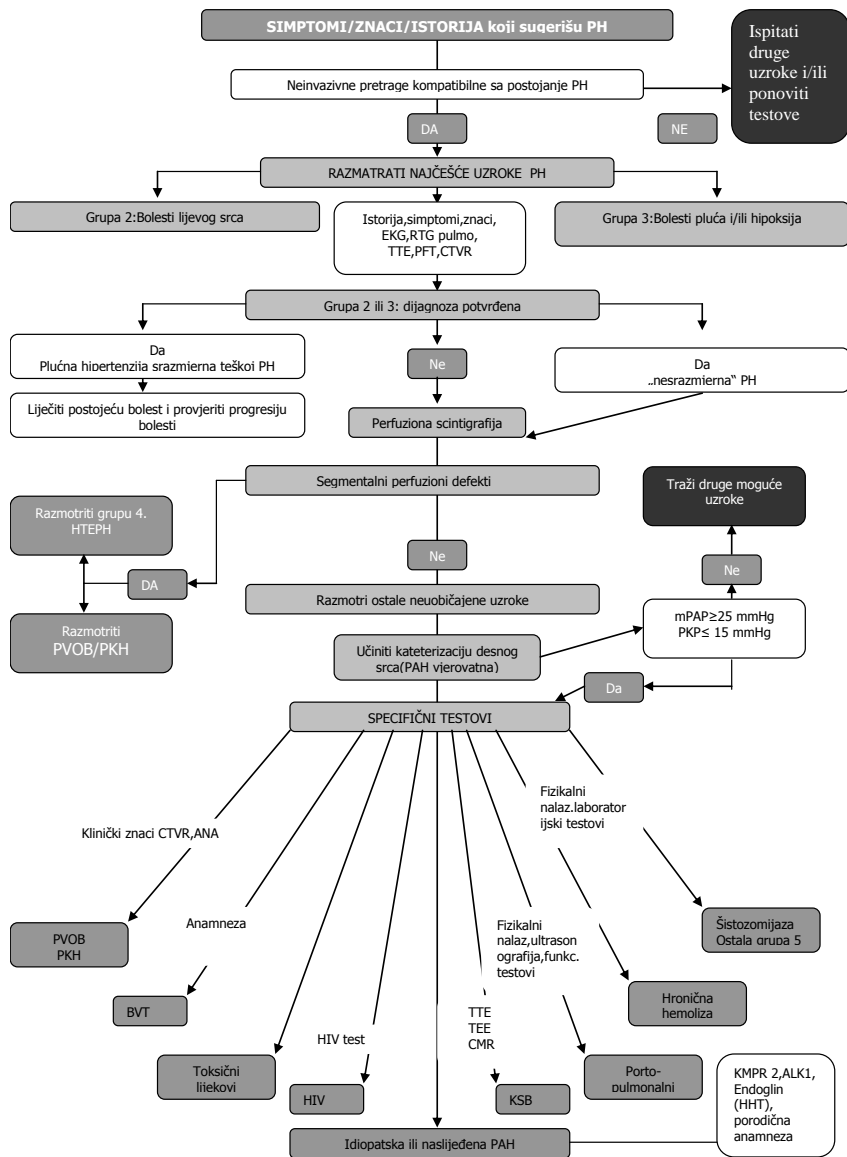
PAH bi se trebala razmatrati kao diferencijalna dijagnoza kod izrazite dispneje, sinkope, angine i/ili progresivnog smanjenja kapaciteta vježbanja, posebno kod pacijenata bez očiglednih riziko faktora, simptoma ili znakova uobičajenih kardiovaskularnih i respiratornih poremećaja. Posebna pažnja treba biti usmjerena prema pacijentima sa visokim riziko faktorima (tabela 5) i/ili stanjima navedenim u PAH grupi (tabela 3).

<b>Tabela 5:</b> Doradeni nivo rizika lijekova i toksina koji izazivaju PAH	
<b>Sigurni</b> Aminorex Fenfluramin Dexfenfluramin Toksično ? ulje Benfluorex	<b>Mogući</b> Kokain Phenilpropanolamin St. John`s Wort Hemoterapeutici Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina Pergolid
<b>Vjerovatni</b> Amfetamini L-triptofan Metamfetamini	<b>Vjerovatno nisu</b> Oralni kontraceptivi Estrogeni Pušenje

### Dijagnostički algoritam (slika 1)

Kod pacijenata sa suspektom plućnom hipertenzijom i kompatibilnom neinvazivnom obradom, kliničkom historijom, simptomima, znacima, EKG-om, RTG-om pluća, transtorakalnim ehokardiogramom, funkcionalnim plućnim testovima (uključujući noćnu oksimetriju ako je potrebno), i CT grudnog koša visoke rezolucije, neophodno je da se identificira postojanje grupe 2- bolesti lijevog srca ili grupe 3 – plućne bolesti. Ako ovo nije nađeno ili ako PH izgleda “izvan okvira” po težini, manje uobičajeni slučajevi PH bi se trebali tražiti. Ako snimak perfuzione scintigrafije pluća pokazuje multiple segmentalne perfuzione defekte treba se sumnjati na grupu 4 – HTEPH (hronična tromboembolijska PH). Ako je ventilacija/perfuzija normalna ili pokazuje samo subsegmentalne defekte u perfuziji, to upućuje na postojanje grupe 1- PAH, ili neka rjeđa stanja iz grupe 5. Dalji menadžment prema vjerovatnoći postojanja PAH je dat u tabeli 6, uključujući indikacije za KDS ( kateterizaciju desnog srca). Dodatne preporuke za dijagnostičke pretrage uključujući KDS, i test vazoreaktivnosti su prikazane u tabeli 7 i tabeli 8.

## Prikaz 1: Dijagnostički algoritam



Legenda ispod slike 1: ALK-1 = aktivin – like kinaza – receptor; ANA = antinuklearna antitijela; KMPR2 = koštani morfogenetski protein receptor 2; KSB



= kongenitalna srčana bolest; SMR = srčana magnetna rezonanca; BVT = bolesti vezivnog tkiva; NHT = nasljedna hemoragična telangiektazija; HIV = humani imunodeficijentni virus; CTVR = CT visoke rezolucije; FJT = funkcionalni jetreni testovi, sPAP = srednji plućni arterijski pritisak; PAH = plućna arterijska hipertenzija; PKH = plućna kapilarna hemangiomatoza; PFT = plućni funkcionalni test; PH = plućna hipertenzija; PVOB = plućna veno-okluzivna bolest; PKP = plućni kapilarni pritisak; KDS = kateterizacija desnog srca; TEE = transezofagealna ehokardiografija; TTE = transtorakalna ehokardiografija; UZ = ultrazvuk; V/Q = ventilacija/perfuzija pluća; \*- pogledati također tabelu 6.

**Tabela 6 :** Vjerovatnoća dijagnoze PAH i predloženi menadžment u skladu sa ehokardiografskom dijagnozom PH, simptomima i dodatnim kliničkim informacijama

<b>Niska mogućnost za PAH dijagnozu</b>	<b>Klasaa</b>	<b>Nivob</b>
Ehokardiografska dijagnoza “PH vjerovatno nije” bez simptoma: nisu preporučene dalje pretrage.	I	C
Ehokardiografska dijagnoza “PH vjerovatno nije”, prisustvo simptoma i pridruženih stanja ili riziko faktora za grupu 1-PAH: preporučuje se ehokardiografija.	I	C
Ehokardiografska dijagnoza “PH vjerovatno nije”, prisustvo simptoma i odsustvo pridruženih stanja ili riziko faktora za grupu 1 – PAH: evaluacija za traženje drugih uzroka simptoma je preporučena.	I	C
<b>Srednja mogućnost za PAH</b>	<b>Klasaa</b>	<b>Nivob</b>
Ehokardiografska dijagnoza “PH moguća” bez simptoma i odsustvo pridruženih stanja ili riziko faktora za grupu 1-PAH: preporučuje se ehokardiografija	I	C
Ehokardiografska dijagnoza “PH moguća”, prisustvo simptoma i pridruženih stanja ili riziko faktora za grupu 1-PAH: razmotriti DSK.	IIb	C
Ehokardiografska dijagnoza “PH moguća”, prisustvo simptoma i odsustvo pridruženih stanja ili riziko faktora za grupu 1- PAH: alternativna dijagnoza i ehokardiografsko praćenje treba razmotriti. Ako su simptomi umjereni, DSK se treba razmotriti.	IIb	C
<b>Visoka mogućnost za PAH</b>	<b>Klasaa</b>	<b>Nivob</b>
Ehokardiografska dijagnoza “PH vjerovatno”, prisustvo simptoma i prisustvo/odsustvo pridruženih stanja ili riziko faktora za grupu 1- PAH: preporučuje se DSK	I	C
Ehokardiografska dijagnoza “PH vjerovatno”, bez simptoma i prisustvo/odsustvo pridruženih stanja ili riziko faktora za grupu 1- PAH: DSK treba biti razmotrena.	IIa	C

**a** = klasa preporuke, **b** = nivo dokaza, DSK: desno srčana kateterizacija

<b>Tabela 7:</b> Preporuke za dijagnostičku strategiju		
<b>Stanje</b>	<b>Klasaa</b>	<b>Nivob</b>
Ventilacija/snimak perfuzije pluća se preporučuje kod pacijenata sa neobjašnjenom PH da se isključi HTEPH	I	C
Kontrastna CT angiografija PA, je indicirana u obradi pacijenata sa HTEPH	I	C
Rutinska biohemija, hematološki, imunološki i testovi tireoidne funkcije su indicirani kod pacijenata sa PAH, da bi se identificiralo specifično pridruženo stanje.	I	C
Abdominalni ultrazvuk je indiciran za skrining portalne hipertenzije.	I	C
CT visoke rezolucije treba biti razmotren u obradi pacijenata sa HTEPH	IIa	C
Konvencionalna plućna angiografija treba biti razmotrta u obradi pacijenata sa HTEPH.	IIa	C
Otvorena ili torakoskopska plućna biopsija nije preporučena kod pacijenata sa PAH.	III	C

a = klasa preporuke; b = nivo dokaza; CT – kompjuterizovana tomografija, HTEPH – hronična tromboembolijska PH; PA – plućna arterija

<b>Tabela 8 :</b> Preporuke za kateterizaciju desnog srca (A) i vazoreaktivno testiranje (B)		
<b>Stanje</b>	<b>Klasaa</b>	<b>Nivob</b>
<b>Kateterizacija desnog srca (A)</b>		
DSK je indicirana kod svih pacijenata sa PAH, da bi se potvrdila dijagnoza, da se ocjeni težina; i kada se treba uzeti u obzir specifična terapija lijekovima za PAH.	I	C
DSK bi se trebala izvesti za potvrđivanje efikasnosti specifične terapije za PAH.	IIa	C
DSK bi se trebala izvesti za potvrđivanje kliničke deterioracije, i kao polazna osnova za evaluaciju efekata tretmana kod pogoršanja i/ili kombinovane terapije.	IIa	C

a = klasa preporuke; b = nivo dokaza, DSK – desnosrčana kateterizacija

<b>Tabela 8 : Preporuke za kateterizaciju desnog srca (A) i vazoreaktivno testiranje (B)</b>		
<b>Stanje</b>	<b>Klasaa</b>	<b>Nivob</b>
<b>Vazoreaktivno testiranje (B)</b>		
Vazoreaktivno testiranje je indikovano kod pacijenata sa IPAH , nasljednom PAH i PAH povezanom sa anoreksigenom upotrebom, da se otkriju pacijenti koji mogu biti tretirani sa visokim dozama BKK.	I	C
Pozitivan odgovor na vazoreaktivno testiranje je definirano kao redukcija u prosjeku PAP $\geq$ 10mm Hg da dostigne apsolutnu vrijednost u prosjeku PAP $\leq$ 40 mm Hg sa povećanim ili nepromjenjenim SO.	I	C
Vazoreaktivno testiranje bi trebalo biti izvedeno samo u referalnim centrima.	IIa	C
Vazoreaktivno testiranje bi trebalo biti izvedeno upotrebom azotnog oksida kao vazodilatatora.	IIa	C
Vazoreaktivno testiranje može biti izvedeno i kod drugih tipova PAH.	IIb	C
Vazoreaktivno testiranje može biti izvedeno upotrebom i.v. epoprostenola ili i.v. adenzina.	IIb	C
Upotreba oralnih ili i.v. BKK u akutnom vazoreaktivnom testiranju nije preporučljivo.	III	C
Vazoreaktivno testiranje kojim će se otkriti pacijenti koji mogu biti sigurno tretirani sa visokim dozama BKK nije preporučljivo kod pacijenata sa drugim grupama PH. (grupe 2,3,4,5).	III	C

IPAHA – idiopatska PAH; BKK – blokatori kalcijumskim kanala; SO – srčani output, PAP – plućni arterijski pritisak.

## 4.2 Evaluacija težine

Evaluacija težine pacijenata sa PAH, zauzima mjesto između dijagnostičkih procedura i terapijskih donošenja odluka (Tabele 9, 10, 11, 12 i 13).

<b>Tabela 9:</b> Funkcionalna klasifikacija plućne hipertenzije modificirana nakon NYHA funkcionalne klasifikacije, prema SZO 1998	
Klasa I	Pacijenti sa PH ali bez rezultirajućih ograničenja fizičke aktivnosti. Uobičajena fizička aktivnost ne izaziva dispneju ili malaksalost, bol u grudima ili sinkopu.
Klasa II	Pacijenti sa PH rezultiraju sa blagim ograničenjem fizičke aktivnosti. Oni se dobro osjećaju kad odmaraju. Uobičajena fizička aktivnost izaziva dispneju ili malaksalost, bol u grudima ili sinkopu.
Klasa III	Pacijenti sa PH rezultiraju sa naznačenim ograničenjem fizičke aktivnosti. Oni se dobro osjećaju kad odmaraju. Manje nego uobičajena aktivnost izaziva dispneju ili malaksalost, bol u grudima ili sinkopu.
Klasa IV	Pacijenti sa PH sa nesposobnošću da podnesu bilo kakvu fizičku aktivnost bez simptoma. Pacijenti manifestiraju znake desnog srčanog popuštanja. Dispneja i/ili malaksalost mogu biti prisutni čak i u mirovanju. Nelagodnost je povećana svakom fizičkom aktivnošću..

<b>Tabela 10:</b> Parametri sa uspostavljenom važnošću, za ocjenjivanje težine bolesti, stabilnosti i prognoze PAH		
<b>Bolja prognoza</b>	<b>Determinante prognoze</b>	<b>Lošija prognoza</b>
Ne	Klinički dokaz popuštanja DK	Da
Sporo	Tempo progresije simptoma	Brzo
Ne	Sinkopa	Da
I, II	SZO-FK	IV
Duže (>500m)*	6MTH	Kraće (<300m)
Peak primanja O <sub>2</sub> >15 ml/min/Kg	Test kardio-pulmonarnog vježbanja	Peak uzimanja O <sub>2</sub> <12 ml/min/Kg
Normalan ili blizu normalan	MNP/NT-proMNP nivo u plazmi	Veoma visoki i rastu
Bez perikardnog izljeva TAPSE <sup>a</sup> > 2.0 cm	Ehokardiografski nalazi†	Perikardni izljev TAPSE†< 1,5 cm
PDP < 8 mmHg i SI ≥ 2,5L/min/m <sup>2</sup>	Hemodinamizmi	PDP > 15mmHg ili SI ≤ 2,0 L/min/m <sup>2</sup>

TAPSE – trikuspidalno anularno pljosnato sistolno kretanje; PDP – pritisak u desnoj pretkomori, DK – desna komora, SZO-FK – Svjetska Zdravstvena

Organizacija- Funkcionalna Klasa, 6MTH - 6-minutni test hodanja, MNP – moždani natriuretski peptid, SI – Srčani Indeks;

† TAPSE i perikardni izljev su izabrani zato što mogu biti izmjereni kod većine pacijenata

\* - Zavisno od godina

<b>Tabela 11:</b> Definicija i stanje pacijenta	
Stabilno i zadovoljavajuće	Pacijenti u ovakvom stanju trebaju ispunjavati većinu nalaza nabrojanih u “bolja prognoza” kolumni prognostičke tabele (vidi Tabelu 10)
Stabilno i nezadovoljavajuće	Ovo je pacijent koji, iako stabilan, nije dostigao status, koji bi pacijent i njegov liječnik smatrali poželjnim. Neki od ograničenja opisanih u prvoj kolumni prognostičke tabele (vidi Tabelu 10) nisu ispunjeni. Ovi pacijenti zahtijevaju reevaluaciju i razmatranje za dodatno ili drugačije tretiranje prateći puno ocjenjivanje u ekspertnim centrima.
Nestabilno i deteriorirajuće	Pacijenti u ovakvom stanju ispunjavaju većinu nalaza nabrojanih u “lošija prognoza” kolumni prognostičke tabele (vidi Tabelu 10).

<b>Tabela 12:</b> Predložena ocjenjivanja (mjerjenja) i tajming za praćenje pacijenata sa PAH				
	Na početku (prije terapije)	Svakih 3-6 mjeseci*	3-4 mjeseca nakon promjenjene terapije	U slučaju kliničkog pogoršanja
Klinička procjena SZO-FK EKG	✓	✓	✓	✓
6MTH†	✓	✓	✓	✓
Testovi kardio-pulmonarnog opterećanja†	✓		✓	✓
MNP/NT-proMNP	✓	✓	✓	✓
Ehokardiografija	✓		✓	✓
KDS	✓ ‡		✓ §	✓ §

\* - Intervali bi trebali biti prilagođeni pacijentovim potrebama

† - uobičajeno jedan ili dva testa opterećenja se izvode

‡ - je preporučeno (Tabela 8A)

§ - treba biti izvedeno (Tabela 8A)

MNP- moždani natriuretski peptid; EKG = elektrokardiogram; KDS – kateterizacija desnog srca; 6MTH – 6-minutni test hodanja; SZO-FK – svjetska zdravstvena organizacija – funkcionalna klasa.

<b>Tabela 13:</b> Preporuke za ocjenjivanje težine i praćenje
<b>Stanje</b>
Preporučuje se da se ocjeni težina pacijenata sa PAH, sa podacima iz programa praćenja kliničkih podataka, testova opterećenja, biohemijskih pokazatelja, ehokardiografskih i hemodinamskih parametara.
Preporučuje se da se radi redovno praćenje svakih 3-6 mjeseci, i kod stabilnih pacijenata sa PAH.
Ciljana terapijska strategija je preporučena kod pacijenata sa PAH.

### 4.3 Terapija

Terapija pacijenata sa PAH ne može biti samo određena propisivanjem određenih medikamenata, već zahtjeva kompleksnu strategiju koja uključuje evaluaciju težine pacijenta, suportivne i opšte mjere, ocjenjivanje vazoreaktivnosti, ocjenjivanje efikasnosti i kombinacije različitih lijekova, plus potrebne intervencije. U svakom od ovih koraka, iskustvo odgovornog ljekara je neophodno za optimiziranje dostupnih resursa.

<b>Tabela 14:</b> Preporuke za opšte mjere		
Stanje	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Preporučuje se izbjegavanje trudnoće kod pacijenata sa PAH.	I	C
Imunizacija protiv gripe i pneumokokne infekcije se preporučuje pacijentima sa PAH.	I	C
Pacijenti sa PAH koji su loše kondicije, trebaju se uzeti u obzir za rehabilitaciju pod kontrolom.	IIa	B
Psiho-socijalnu podršku treba uzeti u obzir kod pacijenata sa PAH.	IIa	C
Oksigenacija za pacijente ( SZO-FK III i IV) treba biti uzeta u obzir za one kojima je stalno arterijski O <sub>2</sub> pritisak niži od 8 kPa ( 60 mm Hg)	IIa	C
U elektivnoj hiruriji treba uzeti u obzir epiduralnu anesteziju umjesto opšte anestezije, ukoliko je moguće.	IIa	C
Veće fizičke aktivnosti koje vode u distress simptome, nisu preporučene kod pacijenata sa PAH	III	C

a = Klasa preporuke; b = Nivo dokaza; PAH- plućna arterijska hipertenzija; SZO-FK- svjetska zdravstvena organizacija- Funkcionalna klasa;

<b>Tabela 15:</b> Preporuke za suportivnu terapiju		
Stanje	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Tretman diureticima je indikovano kod pacijenata sa PAH sa znacima slabosti desnog ventrikula, i sa zadržavanjem tečnosti.	I	C
Kontinuirana dugoročna oksigenoterapija je indicirana kod pacijenata sa PAH kod kojih je arterijski O <sub>2</sub> pritisak stalno manji od 8 kPa (60mmHg)*	I	C
Oralna antikoagulantna terapija treba se razmotriti kod pacijenata sa idiopatskom PAH , nasljednom PAH i PAH usljed korištenja anorexigena.	IIa	C
Oralna antikoagulantna terapija može biti razmotrena kod pacijenata sa pridruženom PAH	IIb	C
Digoxin može biti upotrijebljen kod pacijenata sa PAH koji razvijaju atrijalne tahiaritmije, da bi postigli smanjenje ventrikularne frekvence.	IIb	C

a = Klasa preporuke; b = Nivo dokaza; PPAH = pridružena PAH; IPAH= Idiopatska plućna arterijska hipertenzija; PAH = Plućna arterijska hipertenzija; DV = Desni ventrikul

\* - Vidite takođe i preporuke za PAH, pridruženu kongenitalnim srčanim šantovima.

## Specifična terapija lijekovima

Klase lijekova su nabrojane po abecednom redu i pojedinačni sastojci su nabrojani po abecednom redu, u svakoj klasi.

<b>Tabela 16:</b> Preporuke za efikasnost specifične terapije lijekovima, balon atrijalna septostoma i plućna transplantacija za pacijente sa PAH (Grupa 1), prema SZO funkcionalnoj klasi				
Mjere/Tretman		Klase preporuke- Nivo dokaza		
		SZO-FK II	SZO-FK III	SZO-FK IV
Blokatori kalcijumskih kanala		I-C *	I-C *	-
Antagonisti Endotelin receptora	Ambrisentan	I-A	I-A	IIa-C
	Bosentan	I-A	I-A	IIa-C
	Sitaxentan	IIa-C	I-A	IIa-C
Tip 5 inhibitori fosfodiesteraze	Sildenafil	I-A	I-A	IIa-C
	Tadalafil†	I-B	I-B	IIa-C
Prostanoids	Beraprost	-	IIb-B	-
	Epoprostenol(i.v.)	-	I-A	I-A
	Iloprost(inhalac.)	-	I-A	IIa-C
	Iloprost (i.v.)	-	IIa-C	IIa-C
	Treprostinil (s.c.)	-	I-B	IIa-C
	Treprostinil (i.v.)	-	IIa-C	IIa-C
	Treprostinil (inhalac.)	-	I-B	IIa-C
Početna kombinovana terapija		-	-	IIa-C
Sekvencionirana kombinovana terapija		II-aC	II-aB	IIa-B
Balon atrijalna septostoma		-	I-C	I-C
Plućna transplantacija		-	I-C	I-C

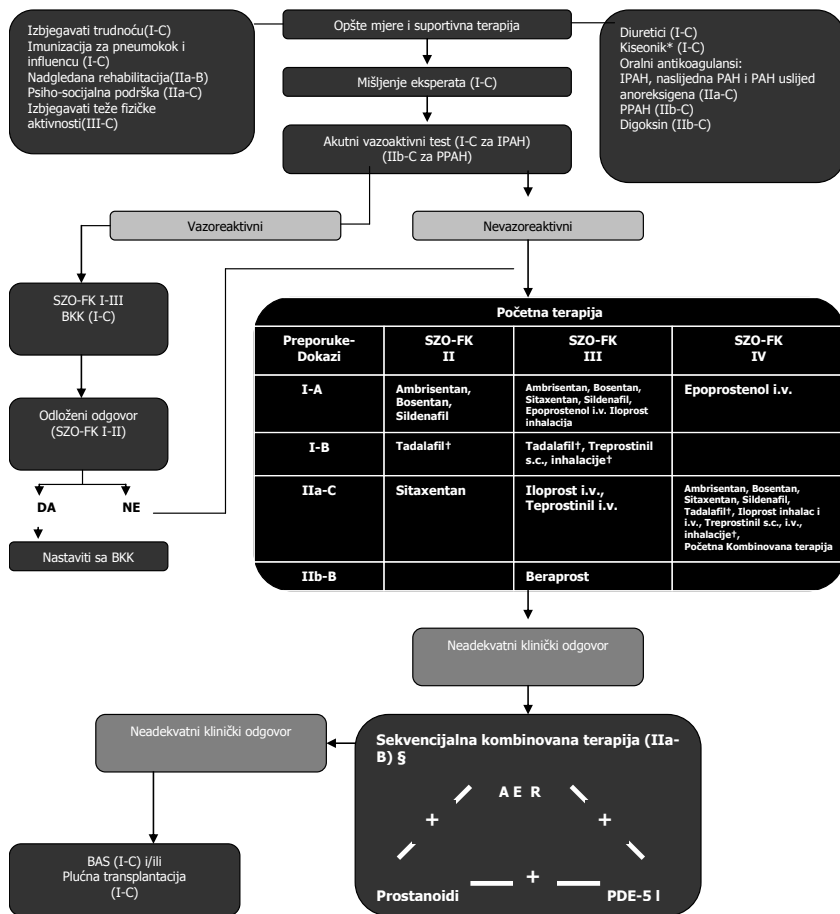
\*- Samo kod respondera na akutne vazoaktivne testove, I-C za idiopatsku PAH, nasljednu PAH i PAH zbog anorexigena; IIa-C za stanja pridružena PAH.

†- pod regulatornim pregledom u Evropskoj Uniji

SZO-FK- Svjets. Zdravst. Organiz.-funkcional. Klasa



**PRIKAZ 2: Algoritam liječenja pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom(samo za grupu pacijenata 1)**



**LEGENDA:**

\*-Da se održava arterijski pritisak kiseonika  $O_2 \geq 8$  kPa (60 mmHg)

†- pod regulatornim pregledom u Evropskoj Uniji

§IIa-C za SZO-FK II

PPAH = Pridružena Plućna Arterijska Hipertenzija; BAS = Balon atrijalna septostoma; BKK- blokatori kalcijumskih kanala; AER- Antagonisti endoteltnih receptora; IPAH- idiopatska PAH; i.v.-intravenozni; FDESI = Tip 5 Inhibitor FosfoDiEsteraze; s.c. – supkutani; SZO-FK = SZO- Funkcionalna klasa

Algoritamski tretman je specifičan za PAH i ne primjenjuje se kod pacijenta sa drugim PH (plućna hipertenzija) kliničkim grupama. Vazoreaktivni pacijenti bi trebali biti tretirani sa visokim i optimalno tolerisanim dozama BKK; adekvatan odgovor bi se trebao potvrditi poslije 3-4 mjeseca tretmana. Pacijenti u SZO-FK II bi trebali biti tretirani sa AER ili sa tip 5 inhibitorima fosfodiesteraze. Pacijente SZO - FK III bi trebalo uzeti u obzir kao kandidate za tretman sa ERA ili tip 5 inhibitorima fosfodiesteraze, ili prostanoidima. Pošto istovremena usporedba između različitih sastojaka nije dostupna, može biti predložena prva linija tretmana koja nije bazirana na dokazima. Kontinuirana i.v epoprostenol terapija se preporučuje kao terapija prve linije za SZO – FK IV pacijenata sa PAH. U slučaju neadekvatnog kliničkog odgovora, sekvencionalna kombinovana terapija treba biti razmotrena. BAS (balon atrijalna septostoma) i/ili transplantacija pluća su indicirane za PAH sa neadekvatnim kliničkim odgovorom uprkos optimalnoj terapiji lijekovima, ili ukoliko su terapije lijekovima nedostupne.

<b>Tabela 17:</b> Definicija neadekvatnog odgovora na tretman PAH	
Neadekvatan klinički odgovor za pacijente koji su na početku bili u SZO-FK II ili III:	
1.	Rezultirajući klinički status definiran kao stabilna i nezadovoljavajuća*
2.	Rezultirajući klinički status definiran kao nestabilna i deteriorirajuća
Neadekvatan klinički odgovor za pacijente koji su na početku bili u SZO-FK IV:	
1.	Nema brzog poboljšanja u SZO- FK III ili bolje
2.	Rezultirajući klinički status definiran kao stabilna i nezadovoljavajuća*

SZO-FK = svjetska zdravst. Organiz. Funkcionalna klasa

\* - vidi **Tabelu 11**

<b>Tabela 18:</b> Potencijalno značajne interakcije lijekova sa ciljanom terapijom PAH			
PAH lijek	Mehanizam interakcije	Lijek koji interreaguje	Interakcija
Ambrisentan	?	Ciklosporin Ketokonazol	Preporučuje se pažnja kod istovremenog davanja Ambrisentana sa Ketokonazolom i Ciklosporinom
<b>Bosentan</b>	CYP3A4 induktor	Sildenafil	Nivo Sildenafilila pada za 50%; Nivo Bosentana se povećava za 50%. Nije potrebno prilagođavanje doze bilo kojeg lijeka.

	CYP3A4 supstrat	Ciklosporin	Nivo Ciklosporina pada za 50%, nivo Bosentana se povećava četverostruko. Kombinovanje je kontraindicirano.
	CYP3A4 supstrat	Eritromicin	Nivo Bosentana se povećava. Nije potrebno prilagođavanje doze Bosentana tokom kratkotrajnog davanja..
	CYP3A4 supstrat	Ketokonazol	Nivo Bosentana se povećava dvostruko.
	CYP3A4 supstrat + inhibitor pumpe žučnih soli	Glibenklamid	Povećava se incidenca povišenih aminotransferaza. Potencijalno smanjenje hipoglikemijskog efekta glibenklamida. Kombinovanje je kontraindicirano.
	CYP2C9 i CYP3A4 supstrat	Flukonazol, Amjodaron	Nivo Bosentana se značajno povećava. Kombinovanje je potencijalno kontraindicirano.
	CYP2C9 i CYP3A4 induktori	Rifampicin, Fenitoin	Nivo Bosentana pada za 58 %. Nije sigurno da li postoji potreba za prilagođavanjem doze.
	CYP2C9 induktor	HMG Co A inhibitori reductaze	Nivo Simvastatina se smanjuje za 50%; slični efekti su i sa Atorvastatinom. Nivo holesterola treba pratiti.

**Tabela 18:** Potencijalno značajne interakcije lijekova sa ciljanom terapijom PAH

PAH lijek	Mehanizam interakcije	Lijek koji interreaguje	Interakcija
<b>Bosentan</b>	CYP2C9 induktor	Varfarin	Povećava metabolizam Varfarina, može biti potrebno prilagoditi dozu Varfarina. Potreban pojačan nadzor na početku terapije Varfarinom, ali prilagođavanje doze obično je nepotrebno.
	CYP2C9 i CYP3A4 induktor	Hormonalni kontraceptivi	Nivo hormona opada. Kontracepcija je nepouzdana.
<b>Sitaxentan</b>	CYP2C9 inhibitor	Varfarin	Inhibira metabolizam Varfarina, doza Varfarina treba biti

			smanjena za 80 % prilikom započinjanja terapije sa Sitaxentanom i pojačano praćenje INRa.
	? Inhibicija PTOA transportera	Ciklosporin	Povećava nivo Sitaxentana; kombinacija kontraindicirana.
<b>Sildenafil</b>	CYP3A4 supstrat	Bosentan	Nivo Sildenafilu pada za 50%; nivo Bosentana se povećava za 50 %. Nije potrebno prilagođavanje doze bilo kojeg lijeka.
	CYP3A4 supstrat	HMG CoA reduktaza inhibitor	Može povećati nivo Simvastatina/ Atorvastatina iako su metabolički kompetitori. Nivo Sildenafilu se može povećati. Moguće povećan rizik od rabdomiolize.
	CYP3A4 supstrat	Inhibitor HIV proteaze	Ritonavir i Sakvinovir značajno povećavaju nivo Sildenafilu. Prilagođavanje doze Sildenafilu je obično potrebno.
	CYP3A4 induktor	Fenitoin	Nivo Sildenafilu može pasti.
	CYP3A4 supstrat	Eritromicin	Nivo Sildenafilu se povećava ali kratkoročno ne zahtjeva prilagođavanje doze.
	CYP3A4 supstrat	Ketokonazol	Nivo Sildenafilu se povećava ali ne zahtjeva prilagođavanje doze.
	CYP3A4 supstrat	Cimetidin	Nivo Sildenafilu se povećava ali ne zahtjeva prilagođavanje doze.
	cGMP	Nitrati Nikorandil	Izrazita sistemska hipotenzija, kombinacija je kontraindicirana.
	<b>Tadalafil</b>	CYP3A4 supstrat	Bosentan

			potrebno prilagođavanje doze.
	cGMP	Nitrati Nikorandil	Izrazita sistemska hipotenzija, kombinacija je kontraindicirana.

PTOA- proteini za transport organskih anjona; cGMP – ciklični gvanozin monofosfat;

#### 4.4 Specifične PAH postavke

<b>Tabela 19:</b> Preporuke za pedijatrijsku PAH		
Stanje	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Dijagnostičke pretrage za PH, predložene za odrasle, bi mogle biti uzete u obzir i za djecu.	IIa	C
Terapeutski algoritam PAH predložen za odrasle treba biti uzet u obzir i za djecu.	IIa	C

a = Klasa preporuke; b = nivo dokaza; PAH- plućna arter. hipert.; PH – plućna hipertenz.

<b>Tabela 20:</b> Preporuke za PAH pridrženu kongenitalnim srčanim šantovima		
Stanje	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
AER Bosentan je indikovano po SZO-FK III pacijentima sa Eisenmengersovim sindromom.	I	B
Drugi AERi, tip 5 inhibitori fosfodiesteraze i prostanoidi trebaju biti uzeti u obzir kod pacijenata sa Eisenmengersovim sindromom.	IIa	C
U odsustvu signifikantne hemoptize, oralna antikoagulantna terapija treba biti uzeta u obzir kod pacijenata sa PA trombozom ili sa znakovima srčanog popuštanja.	IIa	C
Upotreba suplementne O <sub>2</sub> terapije treba biti uzeta u obzir u slučajevima u kojima je konstantan porast u arterijskoj saturaciji kiseonikom i smanjenje simptoma.	IIa	C
Ukoliko su simptomi hiperviskoziteta prisutni, flebotomija sa izovolemijskom nadoknadom bi se trebala primjeniti obično kada je hematokrit > 65%.	IIa	C
Kombinovana terapija trebala bi biti primjenjena kod pacijenata sa Eisenmengersovim sindromom.	IIb	C
Upotreba BKK nije preporučena kod pacijenata sa Eisenmengersovim sindromom.	III	C

a = Klasa preporuke; b = nivo dokaza; BKK- blokatori kalcijumskih kanala; AER- Antagonisti endotelnih receptora;

<b>Tabela 21:</b> Preporuke za PAH pridruženu bolestima vezivnog tkiva		
Stanje	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Kod pacijenata PAH udružene sa bolestima vezivnog tkiva isti algoritmanski tretman se preporučuje kod pacijenata sa Idiopatskom PAH	I	A
Ehokardiografski skrining za detekciju PH preporučen je kod pacijenata sa sklerodermatskim spektrom bolesti..	I	B
Ehokardiografski skrining za detekciju PH preporučen je kod pacijenata sa simptomima bolestima vezivnog tkiva.	I	C
KDS preporučena je u slučajevima sa suspektim PAH udruženim sa bolestima vezivnog tkiva, posebno ukoliko je data specifična terapija	I	C
Oralni antikoagulansi se uključuju u zavisnosti od slučaja.	IIa	C
Ehokardiografski skrining za detekciju PH može biti uzeti u obzir kod asimptomatskih pacijenata sa sklerodermatskim spektrom bolesti.	IIb	C

a = Klasa preporuke; b = nivo dokaza;KDS- kateterizacija desnog srca;BVT – bolesti vezivnog tkiva,

<b>Tabela 22:</b> Preporuke za PAH pridruženu portalnoj hipertenziji		
Stanje	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Ehokardiografski skrining za detekciju PH preporučen je kod pacijenata sa simptomima bolesti jetre i/ili kod kandidata za transplantaciju jetre.	I	B
Kod pacijenata sa PAH udruženim sa portalnom hipertenzijom preporučuje se isti terapijski algoritam kao i kod pacijenata sa IPAH, uzimajući u obzir i komorbiditet.	IIa	C
Antikoagulansi nisu preporučeni kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja.	III	C
Signifikantna PAH je kontraindikacija za transplantaciju jetre ukoliko je srednji PAP $\geq 35$ mmHg i/ili PVO $\geq 250$ dynes.s.cm <sup>-5</sup>	III	C

a = Klasa preporuke; b = nivo dokaza; IPAH- idiopatska PAH, PAP – pritisak arterije pulmonaris, PVO – plućni vaskularni otpor

<b>Tabela 23:</b> Preporuke za PAH pridruženu HIV infekciji		
Stanje	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Ehokardiografija je indicovana kod pacijenata sa neobjašnjivom dispnejom, u cilju otkrivanja HIV-povezanih kardiovaskularnih komplikacija	I	C
Kod pacijenata sa PAH povezanom sa HIV infekcijom, isti algoritam tretmana treba biti uzet u obzir kao kod pacijenata sa IPAH, uzimajući u obzir komorbiditete i lijek-lijek interakcije.	IIa	C
Antikoagulansi se ne preporučuju kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja	III	C

a = Klasa preporuke; b = nivo dokaza; IPAH – idiopatska PAH, HIV – virus humane deficijencije

## 5 – Plućna veno-okluzivna bolest i plućna kapilarna hemangiomatoza (Grupa 1)

<b>Tabela 24:</b> Preporuke za plućnu veno-okluzivnu bolest		
Stanje	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Upućivanje pacijenata sa PVOB u centar za transplantaciju, za ocjenjivanje, je indicovano što prije, čim se dijagnoza utvrdi.	I	C
Pacijenti sa PVOB trebaju biti tretirani samo u centrima sa velikim iskustvom sa PAH, zbog rizika od plućnog edema nakon započinjanja specifična PAH terapije.	IIa	C

a = Klasa preporuke; b = nivo dokaza; PVOB – plućna veno-okluzivna bolest

## 6 – Plućna hipertenzija uslijed bolesti lijevog srca (Grupa 2)

<b>Tabela 25:</b> Preporuke za plućnu hipertenziju uslijed bolesti lijevog srca		
Stanje	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Optimalni tretman za bolest lijevog srca, koja je u podlozi, se preporučuje pacijentima sa PH uslijed bolesti lijevog srca	I	C

Pacijenti sa “nesrazmjernom” PH zbog bolesti lijevog srca trebali bi biti uključeni u RKS ciljajući PH specifične lijekove.	IIa	C
Povećani lijevostrani pritisci punjenja mogu biti ocjenjeni Dopler ehokardiografijom.	IIb	C
Invazivna mjerenja PKP ili LV-end-dijastolnog pritiska, mogu se zahtjevati da se potvrdi dijagnoza PH zbog bolesti lijevog srca.	IIb	C
KDS može se uzeti u obzir kod pacijenata sa ehokardiografskim znacima koji sugeriraju tešku PH kod pacijenata sa bolešću lijevog srca.	IIb	C
Upotreba specifičnih lijekova za PAH nije preporučena kod pacijenata sa PH uslijed bolesti lijevog srca.	III	C

a = Klasa preporuke; b = nivo dokaza; RKS – randomizirane kontrolne studije; PKP – plućni kapilarni pritisak; KDS- kateteriz. desnog srca

## 7 – Plućna hipertenzija uslijed bolesti pluća i/ili hipoksemije (Grupa 3)

<b>Tabela 26:</b> Preporuke za plućnu hipertenziju uslijed bolesti pluća i/ili hipoksemije		
Stanje	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Ehokardiografija se preporučuje kao skrining za ocjenjivanje PH uslijed plućnih bolesti.	I	C
KDS se preporučuje za definitivnu dijagnozu PH uslijed plućnih bolesti.	I	C
Optimalni tretman plućne bolesti koja je u podlozi, uključuje dugoročnu terapiju kisikom O <sub>2</sub> , kod pacijenata sa hroničnom hipoksemijom, i preporučuje se pacijentima sa PH uslijed plućnih bolesti.	I	C
Pacijenti sa “nesrazmjernom” PH uslijed plućnih bolesti bi trebali biti uključeni u RKS, ciljajući specifičnu terapiju za PAH.	IIa	C
Upotreba PAH specifičnih lijekova se ne preporučuje kod pacijenata sa PH uslijed plućnih bolesti.	III	C

a = Klasa preporuke; b = nivo dokaza; RKS – randomizirane kontrolne studije; KDS – kateterizacija desnog srca



## 8 – Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija (Grupa 4)

<b>Tabela 27:</b> Preporuke za hroničnu tromboembolijsku plućnu hipertenziju		
Stanje	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Dijagnoza HTEPH je bazirana na prisustvu prekapilarne PH (srednji PAP $\geq$ 25 mm Hg; PKP $\leq$ 15 mm Hg; PVR > 2WU) kod pacijenata sa multiplim hroničnim/ organiziranim okluzivnim trombima/ embolusima u elastičnim plućnim arterijama (glavnim, lobarnim, segmentalnim, subsegmentalnim).	I	C
Kod pacijenata sa HTEPH indicirana je doživotna terapija antikoagulansima.	I	C
Hirurška plućna endarterektomija je preporučeni tretman za pacijente sa HTEPH.	I	C
Kada jednom perfuzioni nalaz i/ili Ct angiografija pokažu znake kompatibilne HTEPH, pacijent treba biti upućen u centar sa ekspertizom za hiruršku plućnu endarterektomiju.	IIa	C
Izbor pacijenata za operaciju treba biti baziran u odnosu na proširenost i lokaciju organiziranog tromba, na stepenu PH i na prisustvo komorbiditeta.	IIa	C
PAH specifična terapija može biti indicirana kod odabranih pacijenata sa HTEPH, kao što su pacijenti koji nisu kandidati za operaciju ili pacijenti sa rezidualnom PH nakon PEA.	IIb	C

a = Klasa preporuke; b = nivo dokaza; CT- kompjuterizovana tomografija; HTEPH – hronična tromboembolijska plućna hipertenzija; PAH – plućna arterijska hipertenzija; PAP – Plućni arterijski pritisak; PEA – plućna endarterektomija; PKP – Plućni kapirani pritisak

## 9 – Definicija referalnog centra plućne arterijske hipertenzije

<b>Tabela 28:</b> Preporuke referalnog centra za plućnu arterijsku hipertenziju		
Stanje	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Od referalnih centara se očekuje da obezbijede njegu od strane multiprofesionalnog tima (kardiolozi i pulmolozi, kliničke medicinske sestre, radiolozi, psiholozi i socijalni radnici, odgovarajuća ekspertiza na poziv)	I	C
Referalni centri moraju imati direktne veze i brze referalne šeme za druge službe, PEA službu, službu za plućnu transplantaciju, službu za urođene srčane bolesti odraslih).	I	C
Referalni centar treba da prati najmanje 50 pacijenata sa PAH ili HTEPH i treba da primi još najmanje dva nova slučaja mjesečno sa dokumentovanom PAH ili HTEPH.	IIa	C
Referalni centri trebaju izvesti najmanje 20 vazoreaktivnih testova kod PAH pacijenata godišnje.	IIa	C
Referalni centri trebaju učestvovati u kolaborativnim kliničkim istraživanjima PAH, koji uključuju fazu II i fazu III kliničkih studija.	IIa	C

a = Klasa preporuke; b = nivo dokaza