



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Andris Skride

HEMODINAMISKO RĀDĪTĀJU
NOVĒRTĒŠANA UN MIRSTĪBAS RISKĀ
FAKTORU IDENTIFIKĀCIJA PACIENTIEM
AR PULMONĀLU ARTERIĀLU UN
HRONISKU TROMBEMBOLISKU
PULMONĀLU HIPERTENSIJU

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – internā medicīna

Darba zinātniskais vadītājs:
profesors, LZA īstenais loceklis *Dr. med.* **Aivars Lejnieks**

Rīga, 2018

ANOTĀCIJA

Pulmonālā hipertensija (PH) ir smaga, dzīvību apdraudoša slimība, kurai ir raksturīgi augsti mirstības rādītāji un kuras ārstēšanā ir nepieciešama multidisciplināra pieeja. PH pamatkritērijs ir palielināts vidējais spiediens plaušu artērijās – ≥ 25 mmHg miera stāvoklī, kas noteikts sirds labās daļas katetrizācijas laikā. Mūsdienās PH tiek klasificēta 5 grupās saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) apstiprināto klasifikāciju. Vislabāk izpētītās PH grupas ir 1. grupa – pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH) un 4. grupa – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija (HTEPH). Abas slimības grupas ir pieskaitāmas retajām slimībām. Promocijas darba ietvaros 2007. gadā tika uzsākta sistemātiska PAH un HTEPH pacientu datu apkopošana dzīvildzes un mirstības riska faktoru noteikšanai. Pētnieciskais darbs ir deviņu gadu garumā iegūto datu analīze.

Darba mērķis. Identificēt mirstības riska faktorus pacientiem ar PAH un HTEPH diagnozi.

Darba hipotēzes. Pacientu dzīvildzi ietekmē sirds katetrizācijas laikā noteiktie hemodinamiskie rādītāji: spiediens labajā priekškambarī, pulmonālā vaskulārā rezistence, sirds minūtes indekss, sirds minūtes tilpums kā arī dzimums, vecums, funkcionālā kapacitāte diagnozes brīdī; mirstības rādītāji dažādās PAH apakšgrupās ir atšķirīgi, augstākie – pacientiem ar idiopātisku PAH un PAH saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām.

Darba metodes. Prospektīvs viena centra novērojuma tipa pētījums par PAH un HTEPH klīnisko manifestāciju, hemodinamiskajiem un dzīvildzes rādītājiem.

Galvenie darba rezultāti. Laika periodā no 2007. gada 1. septembra līdz 2016. gada 31. decembrim, veicot sirds labās daļas katetrizāciju, pētījuma ietvaros PH tika apstiprināta 503 pacientiem, no kuriem pētījuma iekļaušanas kritērijiem atbilda 130 PAH un 44 HTEPH pacienti.

PAH grupā 27 % (n=35) pacientu bija vīrieši, HR – 1,13 (0,57–2,21); vecums – 65 (47–71) gadi, HR, vecumam pieaugot par 1 gadu, – 1,01 (0,99–1,03); sešu minūšu iešanas testa rezultāts 322 ± 122 m; HR rezultātam ≤ 300 m – 3,36 (1,27–8,89); vidējais spiediens plaušu artērijās – 49 ± 18 mmHg, HR, spiedienam pieaugot par 1 mmHg, – 1,00 (0,99–1,02); spiediens labajā priekškambarī – 11 ± 7 mmHg, HR, spiedienam pieaugot par 1 mmHg, – 1,10 (1,05–1,16); pulmonālā vaskulārā rezistence – 6,6 (4,4–10,9) WU, HR, rezistencei pieaugot par 1 WU, – 1,02 (0,96–1,08); sirds minūtes indekss – $2,47 \pm 0,73$ l/min/m², HR, sirds minūtes indeksam pieaugot par 1 l/min/m², – 1,02 (0,64–1,61).

HTEPH pacientu grupas parametru vērtības un to mirstības draudu attiecība: 39 % (n=17) pacientu bija vīrieši, HR – 0,72 (0,22–2,36); vecums – 67 (47–73) gadi, HR, vecumam

pieaugot par 1 gadu, $-0,97$ ($0,94-1,00$); sešu minūšu iešanas testa rezultāts -274 ± 111 m; HR rezultātam ≤ 300 m $-1,91$ ($0,73-4,64$); vidējais spiediens plaušu artērijās -51 ± 15 mmHg, HR, spiedienam pieaugot par 1 mmHg, $-1,05$ ($1,01-1,10$); spiediens labajā priekškambarī -13 ± 8 mmHg, HR, spiedienam pieaugot par 1 mmHg, $-1,07$ ($0,99-1,14$); pulmonālā vaskulārā rezistence $-10,3$ ($6,9-13,8$) WU, HR, rezistencei pieaugot par 1 WU, $-1,13$ ($1,00-1,27$); sirds minūtes indekss $-1,93 \pm 0,74$ l/min/m², HR, sirds minūtes indeksam pieaugot par 1 l/min/m², $-0,90$ ($0,31-2,61$).

Viena, trīs un piecu gadu dzīvildze PAH pacientu grupā bija 88 %, 84 %, 73 % un HTEPH grupā -76 %, 58 %, 44 %.

Secinājumi. Pulmonālas arteriālas hipertensijas un hroniskas tromboemboliskas pulmonālas hipertensijas pacientu prognozi ietekmē atsevišķi sirds katetrizācijas laikā noteiktie hemodinamiskie rādītāji, daļēji apstiprinot pētījuma sākumā izvirzīto hipotēzi.

Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem statistiski nozīmīgi palielinātas mirstības riska kritēriji ir zems 6 minūšu iešanas testa rezultāts (īpaši < 300 m) un palielināts spiediens labajā priekškambarī.

Hroniskas tromboemboliskas pulmonālas hipertensijas grupā statistiski nozīmīgi palielinātas mirstības riska kritēriji ir mazāks vecums (≤ 65 gadi), augstāks vidējais spiediens plaušu artērijās, kā arī lielāka pulmonālās vaskulārās rezistences vērtība.

PAH pacientu grupā zems 6 minūšu iešanas testa rezultāts un palielināts spiediens labajā priekškambarī tika identificēti kā neatkarīgi mirstības riska faktori.

Aprēķinātā 1 gada dzīvildze PAH pacientiem Latvijā ir otra zemākā no ziņotajām Eiropā, savukārt HTEPH grupā tā ir viszemākā Eiropā.

Uz pētījuma bāzes ir izveidots valsts pulmonālās hipertensijas un tās apakšgrupu reģistrs.

SUMMARY

Pulmonary hypertension (PH) is a debilitating disease associated with high mortality requiring multidisciplinary approach. PH is defined by a mean pulmonary artery pressure ≥ 25 mmHg at rest, measured during right heart catheterization. Nowadays, PH is classified into 5 groups. The best studied types of PH are group 1 – pulmonary arterial hypertension (PAH) and group 4 – chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Both PAH and CTEPH are also classified as rare diseases. Systematic data collection of PAH and CTEPH patients began in 2007 as a part of PhD research. This paper presents the data obtained over period of nine years.

Aim. The purpose of this study was identify mortality risk factors for PAH and CTEPH patients in Latvia.

Methods. This is a prospective, single-center study of PAH and CTEPH patient clinical manifestation, hemodynamic parameters and survival rate at the time of diagnosis.

Results. From September 1, 2007 to December 31, 2016 PH was confirmed in 503 cases. 130 patients with PAH and 44 patients with CTEPH satisfied the inclusion (exclusion) criteria and were included in present study.

In PAH patient group 27 % (n=35) of patients were male, HR – 1.13 (0.57–2.21); median age was 65 (47–71) years, HR per 1 year – 1.01 (0.99–1.03); mean six-minute walk test result – 322 ± 122 m; HR for a result ≤ 300 m – 3.36 (1.27–8.89); mean pulmonary artery pressure – 49 ± 18 mmHg, HR per 1 mmHg – 1.00 (0.99–1.02); mean right atrial pressure – 11 ± 7 mmHg, HR per 1 mmHg – 1.10 (1.05–1.16); median pulmonary vascular resistance – 6.6 (4.4–10.9) WU, HR per 1 WU – 1.02 (0.96–1.08); mean cardiac index – 2.47 ± 0.73 l/min/m², HR per 1 l/min/m² – 1.02 (0.64–1.61).

In CTEPH patient group 39 % (n=17) of patients were male, HR – 0.72 (0.22–2.36); median age was 67 (47–73) years, HR per 1 year – 0.97 (0.94–1.00); mean six-minute walk test result – 274 ± 111 m; HR for a result ≤ 300 m – 1.91 (0.73–4.64); mean pulmonary artery pressure – 51 ± 15 mmHg, HR per 1 mmHg – 1.05 (1.01–1.10); mean right atrial pressure – 13 ± 8 mmHg, HR per 1 mmHg – 1.07 (0.99–1.14); median pulmonary vascular resistance – 10.3 (6.9–13.8) WU, HR per 1 WU – 1.13 (1.00–1.27); mean cardiac index – 1.93 ± 0.74 l/min/m², HR per 1 l/min/m² – 0.90 (0.31–2.61).

One, three and five year survival rate in PAH and CTEPH patient groups were: 88 % and 84 %, 73 % and 76 %, 58 % and 44 %, respectively.

Conclusions. Survival prognosis of PAH and CTEPH patients depends on several hemodynamic parameters obtained during right heart catheterization, partially confirming that the hypothesis made at the beginning of study is correct.

In PAH patient group both lower 6 minute walk test result (especially ≤ 300 m) and higher right atrial pressure were associated with increased mortality.

In CTEPH patient group lower age (≤ 65 years), higher mean pulmonary artery pressure and higher pulmonary vascular resistance were associated with increased mortality.

Multivariate analysis showed that in PAH patient group lower 6 minute walk test result and higher right atrial pressure were independently associated with increased mortality.

Latvian PAH patients had the second worst 1–year survival among those reported in Europe and in CTEPH patient group it was the worst among reported.

A state–level PH and its subgroup registry was created in Latvia based on current study and its data.

SATURS

IEVADS	12
1. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES	14
1.1. Promocijas darba mērķis	14
1.2. Promocijas darba uzdevumi	14
1.3. Promocijas darba hipotēzes.....	14
2. LITERATŪRAS APSKATS.....	15
2.1. Vēsturisks pārskats par plaušu hipertensiju	15
2.2. Epidemioloģija un riska faktori.....	16
2.3. Pulmonālā arteriālā hipertensija un ģenētika	18
2.4. Pulmonālās hipertensijas definīcija.....	19
2.5. Pulmonālās hipertensijas klasifikācija	20
2.6. Pulmonālās hipertensijas patofizioloģija.....	22
2.7. Atsevišķu pulmonālās hipertensijas grupu patofizioloģija	25
2.7.1. Idiopātiskas pulmonālas arteriālas hipertensijas patofizioloģija	25
2.7.2. PAH saistībā ar saistaudu sistēmas slimībām patofizioloģija	26
2.7.3. PAH saistībā ar portālo hipertensiju patofizioloģija.....	26
2.8. Pulmonālas arteriālas hipertensijas morfoloģija	26
2.9. Pulmonālās hipertensijas klīniskās izpausmes	27
2.10. Diagnostika	30
2.10.1. Elektrokardiogramma	32
2.10.2. Krūškurvja pārskata rentgenogramma.....	32
2.10.3. Plaušu funkcionālie testi un asins gāzu analīze	32
2.10.4. Ehokardiogrāfija	33
2.10.5. Ventilācijas un perfūzijas plaušu scintigrāfija.....	35
2.10.6. Augstas izšķirtspējas DT, DT ar kontrastvielas ievadi, plaušu angiogrāfija	36
2.10.7. Sirds magnētiskā rezonanse.....	36
2.10.8. Asins analīzes un imunoloģija	37
2.10.9. Vēdera dobuma ultrasonogrāfija	37
2.10.10. Sirds labās puses katetrizācija	37
2.11. PAH un HTEPH terapija.....	39
2.11.1. Specifiska terapija pulmonālās hipertensijas gadījumā.....	41
2.11.2. Kombinēta terapija	45
2.11.3. Priekškambaru balonseptostomija	45
2.11.4. Plaušu transplantācija	46
2.12. Pulmonālās hipertensijas references centrs	46

2.13. Pulmonālās hipertensijas reģistri	46
3. MATERIĀLS UN METODES	48
3.1. Definīcijas	48
3.2. Pētījuma dizains	49
3.3. Pacienti	49
3.4. Izmeklējumi	51
3.4.1. Sirds labo daļu katetrizācija	51
3.4.2. Sešu minūšu iešanas tests	54
3.5. Analogu pētījumu identifikācija	55
3.6. Datu statistiskā apstrāde	56
4. REZULTĀTI	58
4.1. Pētījumā iekļauto pacientu apakšgrupu sadalījums	59
4.2. PAH un HTEPH pacientu pamatdatu raksturojums diagnozes noteikšanas brīdī	60
4.2.1. Pacientu vecums	62
4.2.2. Pacientu svars	62
4.2.3. Pacientu dzimums	63
4.2.4. Pacientu funkcionālās klases raksturojums	63
4.2.5. Pacientu sadalījums pēc PH grupas un NYHA funkcionālās klases	64
4.3. PAH apakšgrupu raksturojums	66
4.3.1. Pacientu vecums	67
4.3.2. Dzimums	68
4.3.3. Pacientu funkcionālās klases raksturojums	69
4.3.4. Ar iedzimtām sirdskaitēm asociētas PAH apakšgrupas raksturojums	70
4.4. Sirds katetrizācijas laikā noteikto hemodinamisko rādītāju novērtēšana	71
4.4.1. Spiediens sirds labajā priekškambarī	72
4.4.2. Vidējais plaušu artēriju spiediens	73
4.4.3. Pulmonālā (plaušu) vaskulārā rezistence	75
4.4.4. Citi hemodinamiskie rādītāji	76
4.5. Pacientu dzīvildze	76
4.6. Mirstības riska faktoru identifikācija	79
4.6.1. Mirstības riska faktoru identifikācija pacientiem ar PAH	81
4.6.2. Mirstības riska faktoru identifikācija pacientiem ar HTEPH	84
4.6.3. Neatkarīgu mirstības riska faktoru identifikācija abās pacientu grupās	88
5. DISKUSIJA	91
SECINĀJUMI	101
PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	102

IZMANTOTĀ LITERATŪRA	103
PUBLIKĀCIJAS UN TĒZES	111
Publikācijas recenzētos izdevumos par darba tēmu	111
Ziņojumi starptautiskos kongresos un konferencēs par darba tēmu.....	111
PATEICĪBAS	113
PIELIKUMI.....	114

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AKE	angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitori
ALAT	alanīnaminotransferāze
ALK1	pirmā aktivīna receptoram līdzīgā kināze (angļu val. <i>Activin Receptor–Like Kinase 1</i>)
ANA	antinukleārās antivielas
APAH	ar citām slimībām saistīta pulmonāla arteriāla hipertensija (angļu val. <i>Associated Pulmonary Arterial Hypertension</i>)
ASAT	aspartātamīnotransferāze
ASD	priekškambaru starpsienas defekts
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
ASV FDA	Amerikas Savienoto Valstu Pārtikas un zāļu pārvalde (angļu val. <i>U. S. Food and Drug Administration</i>)
att.	attēls
AVSD	priekškambaru–kambaru starpsienas defekts
BMPR2	otrā tipa kaulu morfogēniskā proteīna receptors (angļu val. <i>Bone Morphogenetic Protein Receptor, type 2</i>)
BNP	B tipa nātrijurētiskais peptīds
CAV1	kaveolīns 1 (angļu val. <i>Caveolin 1</i>)
cGMP	cikliskais guanozīnmonofosfāts (angļu val. <i>Cyclic guanosine monophosphate</i>)
CI	sirds minūtes indekss (angļu val. <i>Cardiac Index</i>)
CO	sirds minūtes tilpums (angļu val. <i>Cardiac Output</i>)
CTD	sistēmas saistaudu slimības (angļu val. <i>Connective Tissue Diseases</i>)
DLCO	plaušu difūzijas kapacitāte oglekļa monoksīdam (angļu val. <i>Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide</i>)
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
dPAS	diastoliskais plaušu artēriju spiediens
DPG	diastoliskais spiediena gradients (angļu val. <i>Diastolic Pressure Gradient</i>)
DT	datortomogrāfija
EhoKG	ehokardiogrāfija
EIF2AK4	otrā eikariotu translāciju iniciējošā faktora ceturtā alfa kināze (angļu val. <i>Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Alpha Kinase 4</i>)
EKG	elektrokardiogramma
EMA	Eiropas Zāļu aģentūra (angļu val. <i>European Medicines Agency</i>)

ENA	ekstraģētās nukleārās antivielas
ENG	endoglīns (angļu val. <i>endoglin</i>)
ERA	endotelīnu receptoru antagonisti
EPV	pētāmo notikumu skaits uz analizējamo parametru skaitu (angļu val. <i>events per variable</i>)
ES	Eizenmengeras sindroms
FDE-5	fosfodiesterāzes-5 inhibitori
FEV1	forsētās izelpas plūsma pirmajā sekundē
HIV	cilvēka imūndeficīta vīruss (angļu val. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HOPS	hroniska obstruktīva plaušu slimība
HTEPH	hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija
IF	izsviedes frakcija
IPAH	idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija
i.v.	intravenozi
IQR	starpkvartiļu amplitūda
KCNK3	K trešās apakšgrupas kālija kanāls (angļu val. <i>Potassium Channel Subfamily K member 3</i>)
KKB	kalcija kanālu blokatori
LK	labais kambaris
LKSS	labā kambara sistoliskais spiediens
ķMI	ķermeņa masas indekss (angļu val. <i>Body Mass Index</i>)
MI	miljons iedzīvotāju
mPAP	vidējais plaušu artēriju spiediens (angļu val. <i>mean Pulmonary Arterial Pressure</i>)
NO	slāpekļa oksīds (angļu val. <i>Nitrogen monoxide</i>)
NYHA	Ņujorkas sirds asociācija (angļu val. <i>New York Heart Association</i>)
NYHA FK	Ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase
PAH	pulmonāla arteriāla hipertensija
PAH-CHD	pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm
PAH-CTD	pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām
PCWP	plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens (angļu val. <i>Pulmonary Capillary Wedge Pressure</i>)
PDA	atvērts Botallo vads
PEA	pulmonālā endarterektomija
PH	pulmonāla hipertensija
PoPH	pulmonāla hipertensija saistībā ar portālo hipertensiju

PPAH	pārmantota pulmonāla arteriāla hipertensija
PVO	Pasaules Veselības organizācija
PVO PH	Pasaules Veselības organizācijas pulmonālās hipertensijas klasifikācijas grupa
PVR	pulmonālā vaskulārā rezistence
PSKUS	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
RAP	labā priekškambara spiediens (angļu val. <i>Right Atrial Pressure</i>)
RHC	sirds labo daļu katetrizācija
RF	riska faktori
RVEDP	labā kambara beigu diastoliskais spiediens
SD	standartdeviācija
sk.	skatīt
s.k.	subkutāni
SMAD9	SMA un MAD līdzīgais proteīns deviņi jeb devītais drozofilais homologais mātes proteīns pret dekapentaplēģiju (angļu val. <i>SMA– and MAD related protein, Mothers against decapentaplegic homolog 9</i>)
sPAS	sistoliskais plaušu artēriju spiediens
TGF–b	beta transformējošais augšanas faktors (angļu val. <i>transforming growth factor b</i>)
TI	ticamības intervāls
TRV	trikuspidālās regurgitācijas maksimālais ātrums (angļu val. <i>tricuspid regurgitation velocity</i>)
TSH	tireotropais hormons
TTE	transtorakālā ehokardiogrāfija
VSD	kambaru starpsienas defekts
WU	Vuda vienības (angļu val. <i>Wood units</i>)
6MIT	6 minūšu iešanas tests

IEVADS

Pulmonāla hipertensija (PH) tiek raksturota ar paaugstinātu spiedienu plaušu artērijās – ≥ 25 mmHg (Galiè et al., 2016). PH var izraisīt vai nu primāra spiediena paaugstināšanās tikai plaušu artēriju sistēmā – to dēvē par prekapilāru PH, vai arī sekundāri spiediena celšanās plaušu venozajā sistēmā vai plaušu kapilāros – to literatūrā dēvē par plaušu venozo hipertensiju vai postkapilāru PH.

Pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH) un hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija (HTEPH) ir nozoloģiskas PH grupas, kam ir raksturīga paaugstināta pulmonālā artēriju rezistence un pieaugošs asinsspiediens plaušu artērijās, kā rezultātā rodas sirds labā kambara pārslodze un mazspēja.

Abām nozoloģiskajām grupām ir raksturīga agrīna mirstība. PAH pacientu mirstība var sasniegt augstākus rādītājus nekā mirstība ar atsevišķām vēža formām, ieskaitot krūts un kolorektālo vēzi. Šo pacientu dzīvildze bez savlaicīgas patoģenētiskās terapijas vidēji veido 2,8 gadus (Yang et al., 2013; D'Alonzo et al., 1991; Montani et al., 2013).

PAH un HTEPH pieder pie retajām patoloģijām. PAH prevalence ir aptuveni 50 gadījumu uz 1 000 000 iedzīvotāju (Peacock et al., 2007). Atsevišķās kohortās tā ir izteikti augstāka: 0,5 % pacientu ar HIV infekciju (Sitbon et al., 2008), līdz 12 % pacientu ar sistēmas sklerodermiju vai citām sistēmiskām slimībām (Hachulla et al., 2005; Mukerjee et al., 2003). Savukārt HTEPH prevalence ir 38,4 gadījumi uz 1 000 000 (Delcroix et al., 2016).

PAH pārsvarā skar pacientus darbspējas vecumā (vidējais vecums Čehijas reģistrā ir 51,9 gadi; Jansa et al., 2014).

Kopš pirmā medikamenta – epoprostenola – apstiprināšanas pulmonālās hipertensijas terapijā 1996. gadā PAH specifiskās terapijas iespējas ir ievērojami pieaugušas. Šobrīd ir pieejami 14 dažādi medikamenti PAH patoģenētiskai terapijai (Sofer et al., 2017).

Taču, par spīti paveiktajam, pastāv virkne neatrisinātu jautājumu. Tā kā šī ir reta slimība, laiks līdz pareizas diagnozes noteikšanai parasti ir ilgs. Pacienti nereti saskaras ar neprecīzām un novēlotām diagnozēm.

Lai veicinātu izpratni par iespējamajiem slimības patoģenētiskajiem cēloņiem un slimības gaitu, atvieglotu savlaicīgu un precīzu diagnostiku, kā arī izstrādātu efektīvākas ārstēšanas stratēģijas, ASV tika dibināts īstermiņa un ilgtermiņa PAH ārstēšanas novērtējuma reģistrs REVEAL, kurš joprojām tiek uzturēts (McGoon et al., 2012). Pateicoties REVEAL reģistra datiem, tika noteikti galvenie faktori, kas pozitīvi ietekmē PAH pacientu dzīvildzi un dzīves kvalitāti (Farber et al., 2015). Līdzīgi REVEAL reģistram arī citās pasaules valstīs tika uzsākta nacionālo PAH pacientu reģistru uzturēšana. Rezultātā lielākam pacientu skaitam tika

kavēta slimības progresēšana, uzlabota dzīves kvalitāte un samazināta mirstība (Farber et al., 2015; Barst et al., 2013).

Vērtējot situāciju Latvijā, ir jāsecina, ka sistemātiska pacientu apsekošana līdz 2007. gadam nav tikusi veikta. Darbā ir atspoguļots pirmais Latvijā veiktais plaušu hipertensijas pacientu pētījums, kura ietvaros laika posmā no 2007. gada līdz 2016. gadam tika apsekoti plaušu hipertensijas pacienti, diagnosticētas slimības grupas. Pētījumā ir apkopoti pacientu epidemioloģiskie, hemodinamiskie, dzīvildzes dati un veikta mirstības riska faktoru identifikācija PAH un HTEPH pacientiem.

Ārstējot pacientus ar plaušu hipertensiju, svarīgi būtu izmantot tādus mirstības riska izvērtēšanas kalkulatorus, kuru izveide ir balstīta uz zinātniski noteiktiem mirstības riska faktoriem. Identificēt palielinātas mirstības riska faktorus bija zinātniskā darba pamatmērķis. Arī šobrīd pasaulē notiek vairāki PH reģistros bāzēti pētījumi, kuros, apsekojot pacientus, tiek meklēti un identificēti jauni mirstības riska faktori.

Tā kā zelta standarta metode plaušu hipertensijas diagnostikā ir sirds labās daļas katetrizācija, par būtiskākajiem raksturlielumiem mirstības riska prognozēšanai tika izvēlēti šā izmeklējuma laikā iegūtie dati.

Autora personīgais ieguldījums – autors veicis sirds labo daļu katetrizācijas izmantojot darba metodikā aprakstīto procedūras gaitu, autors veicis pacientu klīnisko apsekošanu visa pētījuma gaitā, veicis 6 minūšu iešanas testu apsekošanas vizītēs, veicis statistikas aprēķinus, dzīvildzes aprēķinus.

Identificējot augsta mirstības riska pacientus, viņiem ir jāpiemēro rūpīga uzraudzība, kombinēta terapija, IPAH gadījumā jāspēj nodrošināt plaušu transplantāciju, HTEPH gadījumā – pulmonālo endarterektomiju.

1. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES

1.1.Promocijas darba mērķis

Identificēt mirstības riska faktorus pacientiem ar pulmonālu arteriālu un hronisku trombembolisku pulmonālu hipertensiju.

1.2.Promocijas darba uzdevumi

1. Diagnosticēt pulmonālās hipertensijas grupu – pulmonālās arteriālās hipertensijas un hroniskās trombemboliskās pulmonālās hipertensijas pacientus un apkopot datus par abu nozoloģiju izplatību un saslimstību Latvijā.
2. Veikt sirds katetrizācijas laikā iegūto pacientu hemodinamiskos rādītāju analīzi un aprēķināt pacientu viena, trīs un piecu gadu dzīvildzes datus.
3. Analizēt pacientu sākotnējo hemodinamisko, funkcionālo un demogrāfisko parametru ietekmi uz PAH un HTEPH pacientu mirstību.
4. Uzsākt plaušu hipertensijas reģistra izveidi un salīdzināt iegūtos datus ar citu reģistru rādītājiem.

1.3.Promocijas darba hipotēzes

1. Pacientu dzīvildzi ietekmē sirds katetrizācijas laikā noteiktie hemodinamiskie rādītāji: spiediens labajā priekškambarī, pulmonālā vaskulārā rezistence, sirds minūtes indekss, sirds minūtes tilpums, kā arī dzimums, vecums, funkcionālā kapacitāte diagnozes brīdī.
2. Mirstības rādītāji dažādās PAH apakšgrupās ir atšķirīgi, augstākie – pacientiem ar idiopātisku PAH un PAH saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām.

2. LITERATŪRAS APSKATS

Šajā nodaļā sniegts ieskats slimības vēsturē, diagnostikā, patoģenēzē un ārstēšanas iespējās, kā arī aplūkoti starptautiskie PH reģistri, kuriem ir būtiska nozīme šīs slimību grupas pacientu aprūpē.

2.1. Vēsturisks pārskats par plaušu hipertensiju

Pirmie ziņojumi par primāras pulmonālas hipertensijas diagnozi ir aprakstīti 20. gadsimta sākumā. Pirms tam vācu ārsts Ernsts fon Rombergs (*Ernst von Romberg*) autopsijas laikā konstatēto plaušu artēriju bojājumu aprakstīja kā „plaušu artēriju sklerozi”. Vēlāk ar plaušu artēriju sklerozi saistīto klīnisko sindromu 1901. gadā medicīnas profesors Buenosairesas Universitātē Abels Ajersa (*Abel Ayerza*) definēja kā hronisku cianozi, elpas trūkumu un policitēmiju. Šo sindromu, ko mūsdienās zinām kā idiopātisku pulmonālu hipertensiju, viens no viņa studentiem nodēvēja par Ajersas (*Ayerza*) slimību, kā arī 12 gadus vēlāk šo jauno slimību attiecināja uz sifilītisko plaušu endarterītu. Šis nepareizais uzskats veicināja strīdīgus pieņēmumus par spirohetu etioloģisko lomu patoģenēzē, un tas ilga divus gadu desmitus – līdz brīdim, kad britu ārsts Oskars Brenners (*Oscar Brenner*) noraidīja sifilisa etioloģisko teoriju. Viņš secināja, ka tā saucamās Ajersas slimības klīniskā manifestācija pilnīgi atbilst plaušu slimību izraisītai sirds mazspējai. Viņš patoloģisko atradni interpretēja kā hroniskas plaušu slimības morfoloģisko pierādījumu, mērenu plaušu aterosklerozi un labā kambara hipertrofiju. Tādējādi nebija nekāda pamata terminam „Ajersas slimība”. Tomēr Brenners nespēja ieraudzīt saistību starp plaušu vaskulāro slimību un labā kambara hipertrofiju, nezināma iemesla dēļ aprakstot katru no tām kā atsevišķu vienību. Lai atklātu slimības histopatoloģiju un skaidri aptvertu saistību starp plaušu vaskulārajiem bojājumiem un labā kambara hipertrofiju, 20. gadsimta 40. gados tika uzsākta funkcionālo aspektu izpēte eksperimentos ar kaķiem un cilvēkiem, kur tika parādīts, ka akūta hipoksija (10 % O₂ iekš N₂) veicina plaušu vazokonstrikciju (Fishman et al., 2004).

Pulmonālās hipertensijas pētniecības attīstību sekmēja apetītes supresanta aminoreksa izraisītais plaušu hipertensijas uzliesmojums, kas 1973. gadā rosināja Pasaules Veselības organizāciju (PVO) sasaukt ekspertu grupu, lai standartizētu primāras pulmonālas hipertensijas klīnisko un patoloģisko nomenklatūru. Sākot ar 1998. gadu, šādi PVO organizēti simpoziji norisinās ik pēc pieciem gadiem. Lai sasniegtu izvirzītos mērķus, tika sākta starptautisku reģistru izveide.

Plaušu hipertensijas diagnostikā zelta standarta metode ir sirds katetrizācija. Vēsturiski pirmo sirds katetrizāciju, kuru tobrīd uzskatīja par fatālu procedūru, 1929. gadā, veicot procedūru sev, īstenoja ārsts Verners Forsmans (Werner Forssmann; Nossaman et al., 2010). Sirds labās puses katetrizāciju ikdienas klīniskajā praksē 1970. gadā ieviesa ārsti H. Džeremijss C. Svans (H. J. C. Swan) un Viljams Gancs (William Ganz; Swan et al., 1970).

Pirmajā PVO (Pasaules Veselības organizācija) simpozijā pulmonālo hipertensiju (PH) atkarībā no identificēta cēloņa vai pastāvošiem riska faktoriem iedalīja divās grupās: primāra PH un sekundāra PH (Hatano et al., 1975). 1998. gadā, pēc otrā PH pasaules simpozija Eviānā (Francijā), klīniskā klasifikācija tika veidota tā, lai sagrupētu PH, balstoties uz līdzīgu patoģenēzi, hemodinamikas rādītājiem un lietoto terapiju. Tādējādi PH tika sadalīta piecās grupās (PVO PH grupas):

1. grupa – pulmonāla arteriāla hipertensija,
2. grupa – pulmonāla hipertensija saistībā ar sirds kreisās puses slimībām,
3. grupa – pulmonāla hipertensija saistībā ar plaušu slimībām un (vai) hipoksiju,
4. grupa – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija,
5. grupa – pulmonāla hipertensija saistībā ar neskaidriem un (vai) multifaktoriāliem mehānismiem (Simonneau et al., 2004).

Turpmākajos PH pasaules simpozijos šajā klasifikācijā tika veikti vairāki uzlabojumi, atspoguļojot pētījumos jauniegūtos datus un zināšanas, tomēr 1998. gadā izveidotā klasifikācijas uzbūve un pamatprincipi netika mainīti (Simonneau et al., 2013).

2.2. Epidemioloģija un riska faktori

PH epidemioloģija ir atkarīga no cēloņa. Pasaules dati par visu piecu grupu PH incidenci un prevalenci ir nepietiekami. Epidemioloģiski dati, kas salīdzina dažādu PH grupu prevalenci, nav plaši pieejami. Ir zināms, ka sirds kreisās puses slimības izraisīta PH (PVO PH 2. grupa) un plaušu slimību izraisīta PH (PVO PH 3. grupa) ir visbiežāk sastopamais PH iemesls, bet demogrāfisko un PH klīniskās gaitas datu par šo PH pacientu populāciju ir samērā maz. Tāpēc nākotnē PH reģistra datubāzēs ir paredzēts pievērst uzmanību šai PH pacientu populācijai (Galiè et al., 2016).

Vislabāk izpētītās un reģistrētās PH grupas ir pulmonālā arteriālā hipertensija (PVO PH 1. grupa) un hroniskā trombemboliskā pulmonālā hipertensija (PVO PH 4. grupa). To epidemioloģiskos datus apraksta vairāki reģistri pasaulē: REVEAL – ASV veidots reģistrs,

Reseau Francais HTAP – Francijas reģistrs, REHAP – Spānijas reģistrs, SPAHR – Zviedrijas reģistrs u. c.

Ir aprēķināts, ka zemākā noteiktā pulmonālās arteriālās hipertensijas prevalence Eiropā ir 15–60 indivīdu uz 1 miljonu iedzīvotāju, bet incidence ir 5–10 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju (Peacock et al., 2007).

Tiek norādīts, ka aptuveni pusei no PAH reģistru pacientiem ir idiopātiska, pārmantojama vai medikamentu izraisīta PAH. Idiopātiskās pulmonālās arteriālās hipertensijas (IPAH) zemākā noteiktā prevalence ir 5,9 gadījumi uz 1 miljonu pieaugušo iedzīvotāju, zemākā noteiktā incidence – 2,4 gadījumi uz 1 miljonu pieaugušo populācijas iedzīvotāju gadā (Humbert et al., 2006).

Ar citām slimībām asociētā PAH apakšgrupā (APAH) nozīmīgākais slimības cēlonis ir sistēmas saistaudu slimības, īpaši sistēmas skleroze un ar iedzimtām sirdskaitēm saistīta PAH (Humbert et al., 2006).

PAH prevalence pacientiem ar sistēmas sklerozi nav skaidri definēta PAH reģistru datos, bet noteiktais intervāls svārstās no 10 līdz 15 % (Yang et al., 2013). PAH ir galvenais sistēmas sklerozes pacientu nāves iemesls. Pacientiem ar sistēmas sklerozi divu gadu dzīvildze ir 64–89 % (Lefevre et al., 2013; Chung et al., 2014; Hinchcliff et al., 2011).

Bieža PAH sastopamība sistēmiskās sklerozes pacientu vidū un šīs pacientu grupas augstie mirstības rādītāji, kā arī vēlīna simptomātika nosaka PAH skrīninga ar ehokardiogrāfijas metodi nepieciešamību. Ir zināms, ka agrīna terapijas uzsākšana PAH sākuma stadijā uzlabo pacienta funkcionālo stāvokli un pagarina dzīvildzi (Condliffe et al., 2009; Humbert et al., 2011; Campo et al., 2010).

Līdzīga situācija ir arī APAH pacientiem ar portālo hipertensiju, kuras prevalence palielinās reizē ar portālās hipertensijas smagumu un portālās hipertensijas izsaucējslimības progresiju (visbiežāk aknu slimības progresēšanu). Reģistru dati rāda, ka 2–6 % pacientu ar portālo hipertensiju attīstās PAH (Castro et al., 1996; Budhiraja et al., 2003). Portopulmonālu hipertensiju novēro arī 4–6 % pacientu, kuriem plāno aknu transplantāciju (Ramsay et al., 1997).

Iedzimtas sirdskaites un sirds starpsienas defekti ir sastopami 8 no 1000 dzīvi dzimušajiem, un tie var būt viens no PAH iemesliem. Ir noteikts, ka mūsdienās ķirurģiskās terapijas uzlabošanās rezultātā dzīves laikā PAH attīstās tikai 10 % pacientu (Engelfriet et al., 2007) un 30 % bērnu, kam netiek veikta iedzimtas sirdskaites korekcija (Friedman et al., 1986).

Āzijā un Āfrikā biežākais PAH iemesls ir APAH, saistīta ar šistosomiāzi (Galiè et al., 2016).

Aprakstītā hroniskās trombemboliskās pulmonālās hipertensijas (PVO PH 4. grupa) prevalence ir 13,02–38,4 uz 1 miljonu iedzīvotāju (Delcroix et al., 2016; Skride et al. 2016).

Viena no PAH apakšgrupām ir arī medikamentu un toksīnu izraisīta PAH. Šie medikamenti tiek klasificēti kā riska faktori, kuri, balstoties uz to korelāciju ar PH un iespējamo palaidējmehānismu, tiek iedalīti trīs grupās (2.1. tabula; Galiè et al., 2016).

2.1. tabula

Medikamenti un toksīni, kas var inducēt plaušu hipertensiju (Galiè et al., 2016)

Noteikti	Ticami	Iespējami
- Aminoreks - Fenfluramīns - Deksfenfluramīns - Toksiskā rapšu eļļa - Benfluoreks - Serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori	- Amfetamīns - Dasatinibs - L–triptofāns - Metamfetamīns	- Kokaīns - Fenilpropanolamīns - Asinszāle - Amfetamīnam līdzīgas vielas - Interferons – alfa un bēta - Dažas ķīmijterapijas vielas, kā alkilējošie aģenti (metomicīns C, ciklofosfamīds)

2.3. Pulmonālā arteriālā hipertensija un ģenētika

Vairāku pētījumu rezultātā tika noteiktas gēnu mutācijas, kurām ir nozīme pārmantojamās PAH formas etioloģijā. Pacientus ar idiopātisku pulmonālu arteriālu hipertensiju (IPAH) klīniski nevar atšķirt no pacientiem ar pārmantojamu PAH. Pārmantota PAH forma (PPAH) ir tādos gadījumos, kad tiek pierādīts pārmantots PAH ģenētisks defekts. Tiek uzskatīts, ka apmēram 6–10 % PAH pacientu ir ar pārmantojamu PAH, tomēr bieži vien tas netiek atklāts. Biežākā pārmantojamā ģenētiskā mutācija, kas ir sastopama līdz 80 % PPAH gadījumu, ir mutācija kaulu morfogēniskā proteīna 2 (BMP2) gēnā – tā tiek nodota autosomāli dominantā ceļā ar nepilnīgu penetranci un variablu ekspresivitāti. Gēns BMP2 kodē 2. tipa receptorus kaulu morfogēniskam proteīnam, kas ir iesaistīts asinsvadu šūnu proliferācijas kontrolē. Ir atklātas vairāk nekā 300 dažādas šā gēna mutācijas (Newman et al., 2001).

Retāk sastopamās mutācijas, kas var izraisīt PPAH, ir mutācijas gēnos ALK1, CAV1, ENG, SMAD9 un KCNK3.

Gēnu mutācijas, kas kodē ALK1 un ENG, tiek identificētas PAH pacientiem ar pārmantotu hemorāģisku teleangiektāziju personiskajā vai ģimenes anamnēzē, tāpat kā SMAD9 gēna mutācija un BMP2 misensmutācijas tiek novērotas pacientiem ar IPAH. Iepriekšminētais pierāda bēta transformējošais augšanas faktors (TGF-β) nozīmīgo lomu PAH attīstībā (Soubrier et al., 2013).

Sekvenējot visu eksomu, ir atklāta reta heterozigota gēnu mutācija, kura kodē tādu proteīnu kā kaveolīns 1 (CAV1). Līdzīgi arī KCNK3 – jauna heterozigota misensmutācija kālija kanālā – ir atrasta vairākiem ģimenes locekļiem ar PAH bez iepriekš identificētas pārmantojamas PAH mutācijas (Soubrier et al., 2013).

2.4. Pulmonālās hipertensijas definīcija

PH tiek definēta kā vidējā plaušu artēriju spiediena paaugstināšanās virs 25 mmHg ($mPAP \geq 25$ mmHg) miera stāvoklī, ko nosaka, veicot sirds labās puses katetrizāciju (Hooper et al., 2013).

Normāls vidējais plaušu artēriju spiediens ($mPAP$) miera stāvoklī ir 14 ± 3 mmHg, augšējā normālā robežvērtība – 20 mmHg (Hooper et al., 2013; Kovacs et al., 2009).

Vidējais plaušu artēriju spiediens 21–24 mmHg pagaidām ir ar klīniski neskaidru nozīmi (robežhipertensija), tāpēc šie pacienti ir jānovēro dinamikā, it sevišķi gadījumos, kad pastāv risks PH attīstībai, piemēram, pacientiem ar zināmu saistaudu slimību vai ģimenes anamnēzē diagnosticētu PPAH (Hooper et al., 2013).

Ar pulmonālas arteriālas hipertensijas terminu tiek apzīmēta PH pacientu grupa, kura tiek hemodinamiski raksturota kā prekapilāra PH. Šim terminam atbilst normāls plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens ($PCWP \leq 15$ mmHg) un palielināta pulmonālā vaskulārā rezistence ($PVR > 3$ Vuda vienības). PAH termins ietver četras dažādas PAH formas, kuras apvieno līdzīga klīniskā aina un identiskas patoloģiskas pārmaiņas plaušu mikrocirkulācijā (Hooper et al., 2013).

Hroniska trombemboliska plaušu hipertensija tiek definēta kā prekapilāras dabas ($PCWP \leq 15$ mmHg) vidējā pulmonālā arteriālā spiediena paaugstināšanās ($mPAP \geq 25$ mmHg), klātesot multipliem, hroniskiem, organizētiem trombiem vai emboliem plaušu artērijās pēc vismaz 3 mēnešu ilgas adekvātas antikoagulantu terapijas (Galiè et al., 2016).

Minētās definīcijas ir balstītas uz Eiropas Kardiologu biedrības pulmonālās hipertensijas 2015. gada vadlīnijām (Galiè et al., 2016). Iepriekšējās vadlīnijās, kuras tika izdotas 2004. gadā, tika lietots arī termins „slodzes PH”, ko šobrīd neiesaka izmantot, jo nav datu par fiziskās slodzes ietekmi uz vidējo plaušu artēriju spiedienu vai plaušu vaskulārās rezistences (PVR) izmaiņām (Hooper et al., 2013).

2.5. Pulmonālās hipertensijas klasifikācija

PH klasificē pēc hemodinamikas rādītājiem un pēc klīniski patoģenētiskām izmaiņām. PH hemodinamiskā klasifikācija tika izveidota, balstoties uz sirds labās daļas katetrizācijas mērījumiem: plaušu artēriju spiediens, plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, diastoliskais spiediena gradients un pulmonālā vaskulārā rezistence (Galiè et al., 2016). PH hemodinamiskā klasifikācija ir attēlota 2.2. tabulā, klīniskā klasifikācija ir attēlota 2.3. tabulā.

2.2. tabula

Pulmonālās hipertensijas hemodinamiskā klasifikācija (Galiè, 2016)

Definīcija	Hemodinamikas rādītājs	Klīniskā grupa
PH	mPAP $\geq$ 25 mmHg	Visas
Prekapilāra PH	mPAP $\geq$ 25 mmHg PCWP $\leq$ 15 mmHg	PAH (PVO PH 1. grupa) PH saistīta ar plaušu slimībām (PVO PH 3. grupa) HTEPH (PVO PH 4. grupa) PH ar neskaidru un (vai) multifaktoriālu mehānismu (PVO PH 5. grupa)
Postkapilāra PH	mPAP $\geq$ 25 mmHg PCWP $>$ 15 mmHg	PH saistīta ar kreisās sirds puses slimībām (PVO PH 2. grupa) PH ar neskaidru un (vai) multifaktoriālu mehānismu (PVO PH 5. grupa)
Izolēta postkapilāra PH	DPG $<$ 7 mmHg un (vai) PVR $\leq$ 3 WU	
Kombinēta postkapilāra un prekapilāra PH	DPG $\geq$ 7 mmHg un (vai) PVR $>$ 3 WU	

DPG – diastoliskā spiediena gradients, HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens, PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, PH – pulmonāla hipertensija, PVO – Pasaules Veselības organizācija, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, WU – Vuda vienības

2.3. tabula

PH klīniskā klasifikācija (Galiè et al., 2016)

Grupa, apakšgrupa
1. Pulmonāla arteriāla hipertensija 1. Idiopātiska 2. Pārmantota 1.2.1. BMPR2 mutācija 1.2.1. Citas mutācijas 3. Medikamentu un toksīnu inducēta 4. Asociēta ar: 1.4.1. saistaudu sistēmas slimību 1.4.2. HIV infekciju 1.4.3. portālu hipertensiju 1.4.4. iedzimtu sirdskaiti 1.4.5. šistosomiāzi

1.' Pulmonālā venookluzīvā slimība un (vai) pulmonālo kapilāru hemangiomatoze 1.'1. Idiopātiska 1.'2. Pārmantota 1.'2.1. EIF2AK4 mutācija 1.'2.2. Citas mutācijas 1.'3. Medikamentu, toksīnu un radiācijas inducēta 1.'4. Asociēta ar: 1.'4.1. saistaudu sistēmas slimību 1.'4.2. HIV infekciju
1.'' Persistējoša pulmonāla jaundzimušo hipertensija
Grupa, apakšgrupa
2. Pulmonāla hipertensija saistībā ar sirds kreisās puses slimībām 2.1. Kreisā kambara sistolisku disfunkciju 2.2. Kreisā kambara diastolisku disfunkciju 2.3. Vārstuļu slimību 2.4. Iedzimtu (iegūtu) sirds kreisās puses ieplūdes (izplūdes) trakta obstrukciju un iedzimtu kardiomiopātiju 2.5. Iedzimtu (iegūtu) pulmonālo vēnu stenozi
3. Pulmonāla hipertensija saistībā ar plaušu slimībām un (vai) hipoksiju 3.1. Hronisku obstruktīvu plaušu slimību 3.2. Intersticiālu plaušu slimību 3.3. Citām plaušu slimībām gan ar restriktīvu, gan obstruktīvu komponentu 3.4. Ar miegu saistītiem elpošanas traucējumiem 3.5. Alveolārās hipoventilācijas traucējumiem 3.6. Hronisku atrašanos lielā augstumā 3.7. Plaušu slimībām, kas saistītas ar plaušu attīstību augļa periodā
4. Hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija un citas plaušu artēriju obstrukcijas 4.1. Hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija 4.2. Citas plaušu artēriju obstrukcijas 4.2.1. Angiosarkoma 4.2.2. Citi intravaskulāri tumori 4.2.3. Arterīts 4.2.4. Iedzimtas plaušu artēriju stenozes 4.2.5. Parazīti (cistiskā ehinokokoze)
5. Pulmonāla hipertensija saistībā ar neskaidriem un (vai) multifaktoriāliem mehānismiem 5.1. Hematoloģiskām slimībām: hronisku hemolītisku anēmiju, mieloproliferatīvām slimībām, splenektomiju 5.2. Sistēmiskām slimībām: sarkoidozi, plaušu histiocitozi, limfangioleiomiomatozi, neurofibromatozi 5.3. Metaboliskām slimībām: glikogēna uzkrāšanās slimībām, Gošē slimību, vairogdziedzera darbības traucējumiem 5.4. Citi iemesli: plaušu audzēja trombotiska mikroangiopātija, fibrozējošs mediastinīts, hroniska nieru slimība (ar (bez) dialīzes), segmentāla pulmonāla hipertensija

PAH 1.4.4. apakšgrupas slimības cēlonis ir iedzimts šunts starp mazo un lielo asinsrites loku, kuru klasificējot iedala 4 veidos.

1. Eizenmengerā sindroms – šis sindroms ietver plašus intrakardiālus un ekstrakardiālus defektus, kas sākotnēji izpaužas kā šunts no sistēmiskās cirkulācijas uz

plaušu cirkulāciju un kas ar laiku, smagi progresējot pulmonālajai vaskulārajai rezistencei ($PVR > 4,6$ Vuda vienības), izraisa šunta atpakaļplūsmu no plaušu cirkulācijas uz sistēmisko cirkulāciju vai divvirziena šuntu. Raksturīgas iezīmes ir cianoze, sekundāra eritrocitoze un multipla orgānu iesaiste.

2. Koriģējams vai nekoriģējams šunts no sistēmiskās cirkulācijas uz plaušu cirkulāciju. Šajā apakšgrupā tiek ietverti vidēji un lieli defekti, kuru rezultātā novēro vieglu ($PVR < 2,3$ Vuda vienības) līdz vidēju PVR paaugstināšanos ($2,3-4,6$ Vuda vienības). Šunts no sistēmiskās cirkulācijas uz plaušu cirkulāciju ir prevalējošs, un cianoze miera stāvoklī nav raksturīga.

3. PAH, saistīta ar mazu vai nejauši atklātu defektu. Raksturīga PVR vērtības palielināšanās ar eksistējošu nelielu kardiālu defekta atradni (parasti kambaru septāli defekti $< 1\text{cm}$ un priekškambaru septāli defekti $< 2\text{cm}$ diametrā, novēroti pacientu izmeklējot ehokardiogrāfiski), kas pati par sevi nevar izraisīt PVR palielināšanos. Klīniskā izpausme ir ļoti līdzīga IPAHA. Defektu slēgšana šajā gadījumā ir kontrindicēta.

4. PAH pēc defekta korekcijas. Ir raksturīgs gadījums, kad iedzimts sirds slimības defekts ir ticis koriģēts, bet PAH vai nu parādās uzreiz pēc defekta korekcijas, vai nu recidivē, vai attīstās no jauna mēnešu vai gadu laikā pēc defekta korekcijas, nepastāvot nopietnam postoperatīvam hemodinamiskam bojājumam (Simonneau et al., 2004; Simonneau et al., 2013).

2.6. Pulmonālās hipertensijas patofizioloģija

Pēc iepriekš pieminētās definīcijas PAH ir vidējā plaušu artēriju spiediena paaugstināšanās miera stāvoklī ($mPAP \geq 25\text{ mmHg}$), un to nosaka, veicot sirds labās puses katetrizāciju. Vidējais plaušu artēriju spiediens, kura vērtība ir starp $21-24\text{ mmHg}$, pagaidām ir ar klīniski neskaidru nozīmi, tomēr klīnicisti bieži vien šīs vērtības apzīmē kā robežlīmeni.

Hemodinamiski mainīgie lielumi, kas veido plaušu artēriju spiedienu, tiek noteikti, balstoties uz Oma likumu (sk. 2.1. formulu):

$$PAP - LAP = PVR \times CO \text{ vai } PAP = PVR \times CO + LAP \text{ (2.1.)}$$

PAP – plaušu arteriālais spiediens

LAP – labā priekškambara spiediens

PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence

CO – sirds minūtes tilpums

Ir jāievēro, ka nozīmīga PH galvenokārt veidojas uz plaušu vaskulārās rezistences pieauguma rēķina. Palielināta plūsma plaušu asinsvados parasti nerada nozīmīgu plaušu hipertensiju, jo plaušu vaskulārā gultne tiek vazodilatēta un asinsvadi paplašinās kā atbildes reakcija uz palielināto plūsmu, kas kopsummā rada vai nu pavisam nelielu spiediena pieaugumu plaušu artērijā, vai nu nerada nekādas izmaiņas. Līdzīgi arī palielināts plaušu venozais spiediens viens pats parasti neizraisa nozīmīgu PH, savukārt, ja ir palielināts gan plaušu venozais spiediens, gan palielināta plūsma, tad var palielināties arī plaušu vaskulārā rezistence (Rubin, 2016).

Plaušu vaskulārā rezistence, plūsma un plaušu venozais spiediens mainās dažādu medicīnisku iemeslu dēļ (sk. 2.4. tabulā).

2.4. tabula

Plaušu vaskulārās gultnes hemodinamisko rādītāju pārmaiņu cēloņi (Rubin, 2016)

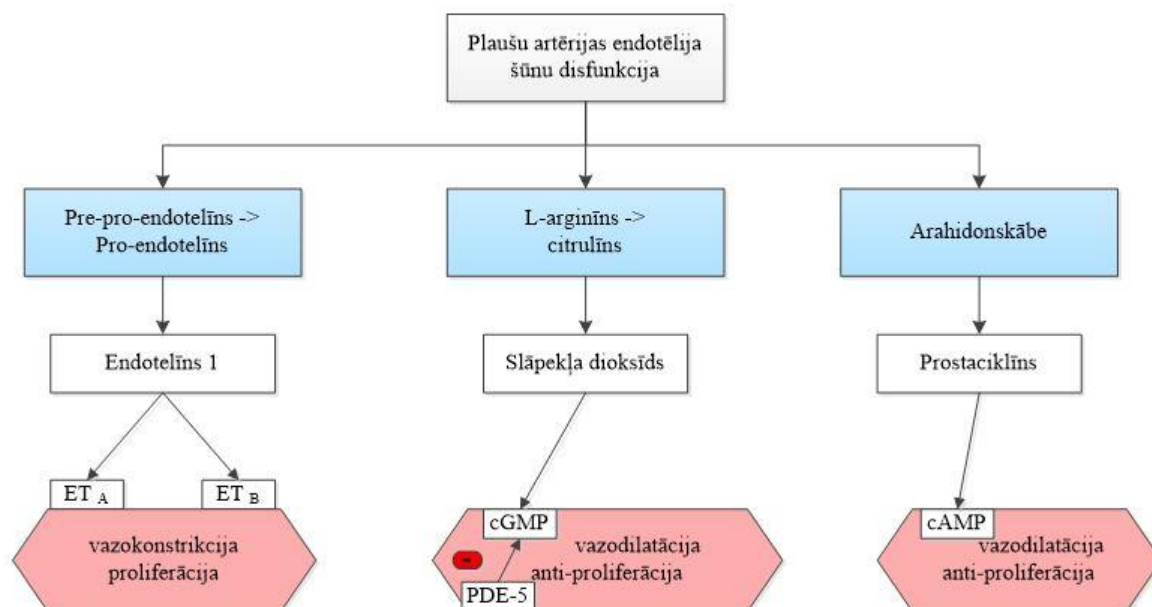
Palielināta plaušu vaskulārā rezistence	Palielināta plūsma caur plaušu asinsvadiem	Palielināts plaušu venozais spiediens
Stāvokļi, kas ir saistīti ar sīko plaušu artēriju un arteriolu okluzīvu vaskulopātiju: - IPAH; - PAH, saistīta ar saistaudu sistēmas slimību; - PAH, saistīta ar HIV; - PAH, saistīta ar iedzimtām sirdskaitēm	Iedzimtas sirdskaites ar šuntu no lielā uz mazo asinsrites loku: - priekškambara starpsienas defekts; - kambara starpsienas defekts; - persistējošs arteriālais vads (lat. <i>ductus arteriosus</i>)	- Mitrālā vārstuļa slimības; - kreisā kambara sistoliska vai diastoliska disfunkcija; - konstriktīvs perikardīts; - restriktīva kardiomiopātija; - plaušu venozā obstrukcija (piem., plaušu venookluzīvas slimības)
Stāvokļi, kas samazina plaušu vaskulārās gultnes laukumu: - plaušu artēriju emboli; - intersticiālas plaušu slimības	Aknu ciroze	
Stāvokļi, kas inducē hipoksisku vazokonstrikciju: - hipoventilācijas sindroms; - plaušu parenhīmas slimības		

IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija

PAH attīstību skaidro kā multifaktoriālu slimību, kuras gadījumā ir iesaistīti šādi patoģenētiskie mehānismi (sk. 2.1. attēlu; Humbert et al., 2004; Giaid et al., 1995; Giaid et al., 1993; Christman et al., 1992; Fuse et al., 1994; Ventetuolo et al., 2016; Yoshibayashi et al., 1991):

- 1) palielināts endotelīna līmenis (endotelīns ir vazokonstriktors un mitogēns aģents);
- 2) estrogēnu inducēta augšana;

- 3) samazināts slāpekļa oksīda līmenis asinīs (slāpekļa oksīds ir vazodilatators un antiproliferatīvs aģents);
- 4) samazināts prostaciklīna līmenis (prostaciklīns ir vazodilatators ar antiproliferatīvu darbību).



2.1. att. Pulmonālās arteriālās hipertensijas patoģenētiskais mehānisms

(Humbert et.al.,2004)

cAMP – cikliskais adenozinmonofosfāts, cGMP – cikliskais guanozinmonofosfāts,
ET_A – endotēlija receptors A, ET_B – endotēlija receptors B, PDE5 – fosfodiesterāze–5

Pārmērīgā vazokonstrikcija tiek saistīta ar funkcijas vai ekspresijas izmaiņām gludo muskuļšūnu kālija kanālos un endotēlija disfunkciju, kas izraisa hroniski izmainītu vazodilatatoru un antiproliferatīvo aģentu (slāpekļa oksīds un prostaciklīns) sintēzi un paralēli tam vazokonstriktoru un proliferatīvo substanci (tromboksāns A₂ un endotelīns–1) pārmērīgu ekspresiju. Liela daļa no šīm izmaiņām rada palielinātu vaskulāro tonusu un veicina vaskulāro remodelāciju, jo notiek proliferatīvas izmaiņas endotēlija un gludo muskuļu šūnās, fibroblastos un pericītos. Remodelēšanas procesā svarīga loma ir trombocītu atvasinātajam augšanas faktoram, fibroblastu augšanas faktoram, transformējošajam augšanas faktoram bēta un kaulu morfogēniskajiem proteīniem (Humbert et al., 2004; Hassoun et al., 2009; Morrell et al., 2009).

2.7. Atsevišķu pulmonālās hipertensijas grupu patofizioloģija

Pulmonālā arteriālā hipertensija tiek iedalīta vairākās apakšgrupās saskaņā ar kopīgu patofizioloģiju un ģenēzi. Dominējošās apakšgrupas ir idiopātiska plaušu hipertensija un PAH saistībā ar saistaudu sistēmas slimībām un sirdskaitēm.

2.7.1. Idiopātiskas pulmonālas arteriālas hipertensijas patofizioloģija

Idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija (IPAH) ir galvenokārt prekapilāra slimība, kuru raksturo liela un vidēja izmēra plaušu artēriju un arteriolu *tunica intima*, *tunica media* un *tunica adventitia* hiperplāzija un hipertrofija. Progresējot IPAH, asinsvadu izcelsmes šūnas (gludās muskulatūras šūnas, endotēlija šūnas un fibroblasti) un cirkulācijas šūnas veido kopumu, ko raksturo kā pleksiforma bojājumu (Masri et al., 2007; Xu et al., 2007; Taraseviciene–Stewart et al., 2001).

IPAH pacientiem tiek dokumentēta diskoordinēta endotēlija šūnu augšana plaušu artēriju endotēlija šūnās arī gadījumos, kad tās ir tikušas izolētas no IPAH pacienta un audzētas kultūrā (Savale et al., 2014). Šī atradne liecina, ka endotēlija šūnām ir proliferatīvs un apoptozes rezistents fenotips, kas pleksiforma bojājuma gadījumā rada endotēlija šūnu monoslāņa zudumu (Badesch et al., 2009). Tomēr pētījumi par to, kā endotēlijs veicina IPAH vaskulāru patoloģiju, ir nepietiekami (Tuder et al., 2009).

Samazināta kaulu morfogēniskā proteīna 2 (BMP2) ekspresija veicina iedzimtu un citu PAH formu attīstību. Pētījumos ir atklāts, ka arī citu šūnu tipi (iekaisuma šūnas, trombocīti) un mediatori (citokīni, hemokīni, serotonīns utt.) ietekmē PAH veidošanos.

PAH pacientiem ir raksturīgas arī protrombotiskās anomālijas, mikrotrombi tiek konstatēti sīkās, distālās plaušu artērijās.

Plaušu venookluzīvās slimības (PVO PH 1. grupā) un (vai) plaušu kapilāru hemangiomatozes gadījumā bialēliska EIF2AK4 mutācija, iekaisums un toksisko aģentu iedarbība inducē oksidatīvu un iekaisīgu bojājumu (Humbert et al., 2004; Hassoun et al., 2009; Morrell et al., 2009).

Persistējošas pulmonālas jaundzimušo hipertensijas gadījumā (PVO PH 1. grupā) endotēlija šūnu disfunkcija ar samazinātu slāpekļa oksīda aktivitāti un produkciju un angiogēnisko mehānismu disfunkciju ir pamats plaušu vaskulārās augšanas anomālijām (Humbert et al., 2004; Hassoun et al., 2009; Morrell et al., 2009).

2.7.2. PAH saistībā ar saistaudu sistēmas slimībām patofizioloģija

Sistēmiskā skleroze rada PAH, obliterējot alveolāros kapilārus un sašaurinot sīkās artērijas un arteriolas plaušās. Precīzs attīstības mehānisms šai PAH formas attīstībai nav zināms. Pacienti ar ilgstošu sistēmas sklerozes slimības gaitu ir lielāks PAH attīstības risks. Reimatoīdais artrīts un sistēmas sarkanā vilkēde arī var izraisīt plaušu vaskulārās gultnes fibrotisku obliterāciju. Pacienti ar sistēmisko sklerozi un sistēmas sarkano vilkēdi PAH attīstās biežāk, ja bez pamatslimības tiek novērots arī Reino fenomens. PAH attīstībā pacientiem ar sistēmiskām saistaudu slimībām prevalē sieviešu dzimums (Varga et al., 2016).

2.7.3. PAH saistībā ar portālo hipertensiju patofizioloģija

PAH saistībā ar portālo hipertensiju (visbiežāk hroniskas aknu slimības dēļ) tiek skaidrota ar portopulmonālo hipertensiju, kas ir multifaktoriālas etioloģijas portālās hipertensijas komplikācija. Viens no skaidrojumiem varētu būt hiperdinamisks statuss pacientiem ar portālo hipertensiju, kas rada plaušu asinsvadu remodelāciju un PAH progresiju (Herve et al., 1998).

Otrs skaidrojums varētu būt portosistēmisko šuntu esamība, kas ļauj dažādiem vaskulāriem mediatoriem izvairīties no metabolizācijas aknās, tādējādi radot disbalansu starp vazokonstriktoriem un vazodilatatoriem plaušu asinsvados. Šie mediatori ir endotelīns-1, tromboksāns A2, vazoaktīvais intestinālais peptīds un serotonīns, kas var tieši radīt vazoaktīvus un mitogēnus efektus un radīt plaušu asinsvadu endotēlija bojājumu (Porres-Aguilar et al., 2008; Bernardi et al., 1996).

Šis disbalanss izraisa ķēdes reakciju, samazinot vazodilatējošo – slāpekļa oksīda un prostaciklīna – faktoru sintēzi (Tuder et al., 1999; Nunes et al., 2001).

2.8. Pulmonālas arteriālas hipertensijas morfoloģija

PAH ir proliferatīva vaskulopātija, kas tiek raksturota ar vazokonstrikciju, šūnu proliferāciju, fibrozi un trombozi. Patoloģiskā atradne plaušu artērijās ir gan hiperplāzija, gan hipertrofija visos trīs asinsvadu sienas slāņos: *tunica intima*, *tunica media*, *tunica adventicia*. Tiek vizualizēta arī fibroze un sīki trombi *in situ* sīkajās plaušu artērijās un arteriolās. Šī

morfoloģiskā aina ir līdzīga visiem pacientiem ar PAH (Humbert et al., 2004; Pietra et al., 2004).

Pirmo reizi patoloģiskā plaušu vaskulāro anomāliju, pastāvot PH, klasifikācija – Hīta–Edvardsa (Heath–Edwards) klasifikācija – tika izveidota pacientiem ar iedzimtām sirdskaitēm (sk. 2.5. tabulu; Kliegman et al., 2016).

2.5. tabula

Plaušu patoloģiskā vaskulāro anomāliju klasifikācija pēc *Heath–Edwards* (Kliegman, 2016)

Pakāpe	Apraksts
I un II	Sīko plaušu arteriolu muskularizācija, kurai seko vaskulārās sienas <i>tunica media</i> hipertrofija un <i>tunica intima</i> hiperplāzija
III	<i>Tunica intima</i> šūnu aizstāšana ar kolagēnu, kas rada sīpolmiziņas izskatu
IV, V un VI	Pārklāšanas anomālijas, kas ietver pleksiformus bojājumus (Yamaki et al., 2004; Egito et al., 2003). Šīs pārmaiņas ir neatgriezeniskas un tiek saistītas ar sliktu prognozi pēc iedzimtā šunta novēršanas (Hoffman et al., 1981; Haworth et al., 1977)

2.9. Pulmonālās hipertensijas klīniskās izpausmes

PH simptomi ir nespecifiski, un tie galvenokārt ir saistīti ar progresējošu labā kambara disfunkciju. Sākotnēji simptomi parādās fiziskās slodzes laikā, un tie ir:

- elpas trūkums;
- nogurums;
- vājums;
- sāpes krūtīs;
- samaņas zudums.

Retāk pacienti atzīmē tādus simptomus kā sauss klepus un slodzes izraisīta slikta dūša un vemšana. Miera stāvoklī simptomi parādās tikai pacientiem ar smagu PH. Ascīts un potīšu tūska parādās, progresējot labā kambara mazspējai.

PH klīniskās izpausmes var tikt modificētas no to slimību puses, kas izraisa PH, arī blakusslimību esamība var noteikt PH simptomu attīstību (Galiè et al., 2016).

Apkopojot datus no PH reģistriem, tiek lēsts, ka no simptomu parādīšanās brīža līdz diagnozes noteikšanai paiet aptuveni 2 gadi (McLaughlin et al., 2015).

ASV PH reģistra REVEAL dati liecina, ka 21,1 % pacientu klīniskās izpausmes bija vairāk nekā 2 gadus pirms PAH diagnozes noteikšanas (Brown et al., 2011). Novēlota diagnoze biežāk bija sastopama pacientiem, kam simptomi parādījās pirms 36 gadu vecuma vai bija hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) vai obstruktīva miega apnoja.

Tādējādi jaunākiem pacientiem, kuriem kardiovaskulāras slimības ir retāk sastopamas vai ir kāds cits iespējams simptomu izskaidrojums, ir lielāks risks novēlotai PH diagnozei (McLaughlin et al., 2015).

Dažiem pacientiem klīniskās izpausmes var tikt izskaidrotas ar PH mehāniskām komplikācijām un izmainītu asins plūsmas pārdali plaušu asinsvadu gultnē. Pie šādām klīniskām izpausmēm pieder:

- asins spļaušana, kas rodas, plīstot hipertrofētai bronhiālai artērijai;
- aizsmakums, kas paplašināto plaušu artēriju dēļ tiek radīts kreisā atgriezeniskā nerva (lat. n. laryngeus recurrens) kompresijas rezultātā;
- sēkšana lielo elpceļu kompresijas dēļ;
- sāpes krūtīs miokarda išēmijas dēļ, ko rada kreisās koronārās artērijas stumbra kompresija;
- sirds tamponādes simptomi un pazīmes, ko rada paplašinātas plaušu artērijas ruptūra vai disekcija (Galiè et al., 2016).

Ne tikai pacienta sūdzības, bet arī objektīvās izmeklēšanas atradne var radīt aizdomas par PAH. Šīs pazīmes ir apkopotas 2.6. tabulā.

2.6. tabula

Objektīvās izmeklēšanas dati, kas liecina par PH (McLaughlin, 2015)

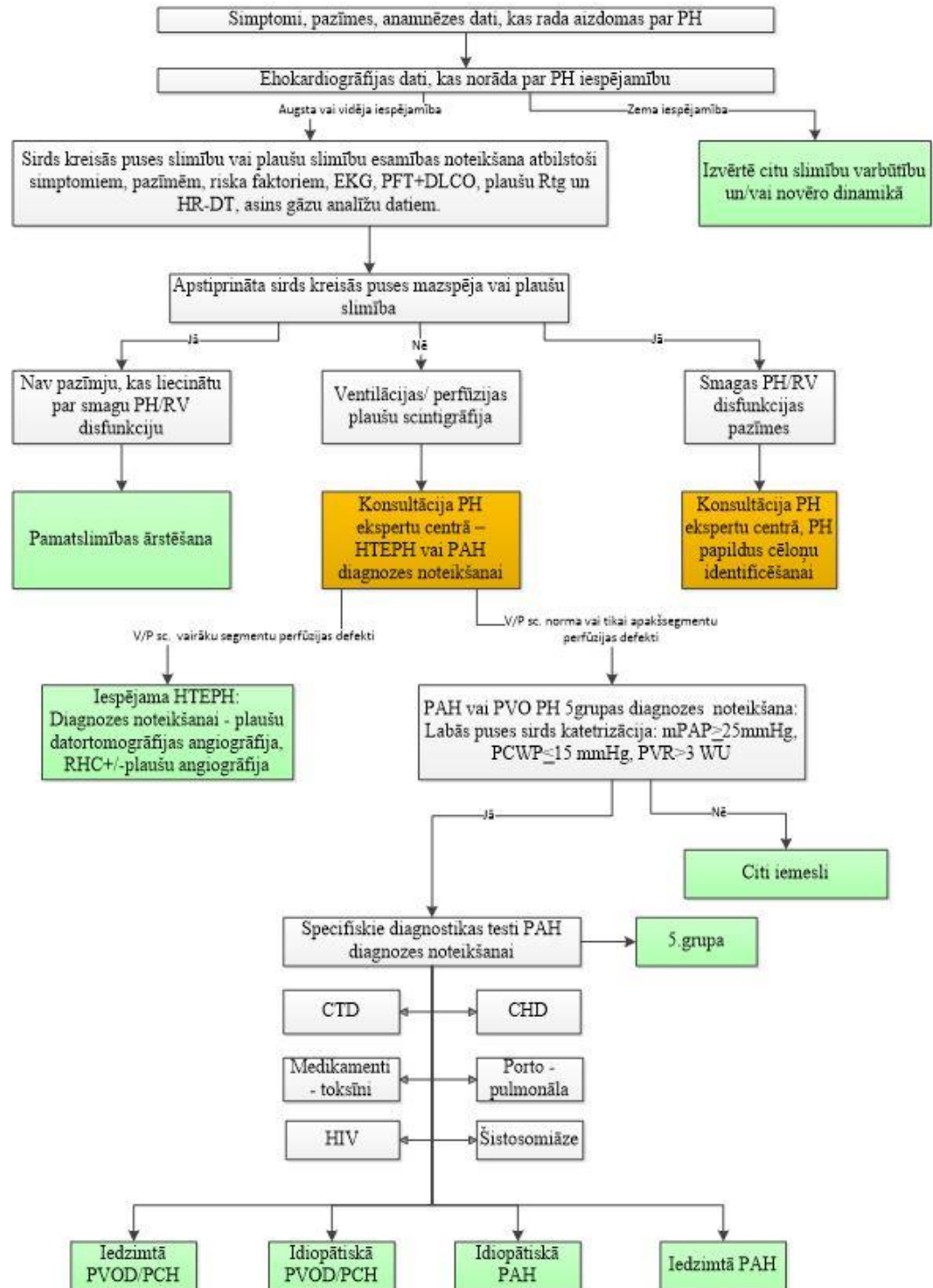
Pazīme	Iemesls
Pazīmes, kas norāda uz PH	
S2 akcents uz P2 komponenta (auskultē > 90 % uz sirds galotnes)	Augsts plaušu artēriju spiediens palielina spēku, ar kādu plaušu vārstuļi aizveras
Agrīns sistolisks troksnis (klikšķis)	Pēkšņa plaušu vārstuļu slēgšanās plaušu artērijās augstā spiediena dēļ
Mezosistolisks izsviedes troksnis	Turbulenta transvalvulāra plūsma caur plaušu vārstuļiem
Parasternāls pacēlums pa kreisi	Augsts spiediens labajā kambarī un labā kambara hipertrofija
Labā kambara S4 (38 % gadījumu)	
Palielināts jugulārais a vilnis	Zema labā kambara compliance
Pazīmes, kas norāda uz vidēji smagu un smagu PH	
Holosistolisks troksnis, kas pastiprinās ieelpā	Trikuspidāla regurgitācija
Palielināts jugulārais v vilnis	
Aknu pulsācija	
Diastolisks troksnis 2. ribstarpā pa kreisi no krūšu kaula	Pulmonālās vārstules regurgitācija
Hepatojugulārs reflukss	Augsts centrālais venozais spiediens

Pazīmes, kas norāda uz smagu PH ar labā kambara mazspēju	
Labā kambara S3 (23 % gadījumu)	Labā kambara disfunkcija
Jugulāro vēnu dilatācija	Labā kambara disfunkcija un (vai) trikuspidāla regurgitācija
Hepatomegālija	
Perifēra tūska (32 % gadījumu)	
Ascīts	
Zems asinsspiediens, samazināts pulsa spiediens, aukstas ekstremitātes	Samazināta sirds izviede, perifēra vazokonstrikcija
Pazīmes, kas norāda uz iespējamo PH cēloni	
Centrāla cianoze	Ventilācijas un perfūzijas attiecības novirze, intrapulmonāls šunts, hipoksēmija, plaušu sistēmiskās cirkulācijas šunts
Pulkstenstikla nagi	Iedzimta sirds slimība, plaušu venopātija
Pazīmes, kas norāda uz iespējamo PH cēloni	
Auskultatīva atradne sirdī – sistoliskais vai diastoliskais troksnis, atvēršanās troksnis, galops	Iedzimtas vai iegūtas sirds vai vārstu slimības
Trokšņi plaušās, pieslāpējums vai novājināta elpošana	Sastrēgums plaušās un (vai) pleirāls izsvīdums
Trokšņi plaušās, palīgmuskulatūras iesaiste elpošanā, sēkšana, pagarināta izelpa, produktīvs klepus	Plaušu parenhīmas slimības
Aptaukošanās, kifoskolioze, palielinātas aukslēju mandeles	Iespējams substrāts traucētai ventilācijai
Sklerodaktīlija, artrīts, teleangiektāzijas, Reino fenomens, izsitumi	Sistēmiskas saistaudu slimības
Perifēra venoza nepietiekamība vai obstrukcija	Iespējama vēnu tromboze
Venozās stāzes izraisītas čūlas	Iespējama sirpjveida šūnu anēmija
Troksnis uz plaušu artērijās	Hroniska trombemboliska pulmonālā hipertensija
Splenomegālija, aknu zvaigznītes, palmāra eritēma, dzelte, <i>caput medusa</i> , ascīts	Portāla hipertensija

2.10.Diagnostika

PH diagnostikas algoritms ir komplekss un balstās uz Eiropas Kardiologu biedrības 2015. gada pulmonālās hipertensijas diagnostikas rekomendācijām (Galiè et al., 2016).

Ja ehokardiogrāfijā tiek konstatētas pazīmes, kas liecina par augstu vai vidēju PH iespējamību, sākotnēji tiek izslēgtas vai apstiprinātas sirds kreisās puses un plaušu slimības. Pēc tam, veicot izmeklējumu, izslēdz vai apstiprina HTEPH. Ja HTEPH neapstiprinās, tad, balstoties uz noteiktiem papildkritērijiem, to vidū sirds zondēšanu, nosaka retāk sastopamās PVO PH 1. un 5. grupas diagnozes (sk. 2.2. att.).



2.2. att. **Pulmonālās hipertensijas diagnostikas algoritms** (Galiè et al., 2016)

CHD – iedzimta sirdskaite, CTD – sistēmas saistaudu slimības, DT – datortomogrāfija, DLCO – oglekļa monoksīda difūzijas kapacitāte, EKG – elektrokardiogramma, HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss, HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija, HR-DT – augstas izšķirtspējas datortomogrāfija, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PCWP – plaušu artēriju ķīlēšanās spiediens, PFT – plaušu funkcionālie diagnostikas testi, PH – pulmonāla hipertensija, PVOD/PCH – pulmonālā venozoklūzīvā slimība/pulmonālo kapilāru hemangiomatoze, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, RHC – sirds labās puses katetrizācija, RV – labais kambaris, V/P – ventilācijas un perfūzijas plaušu scintigrāfija

2.10.1. Elektrokardiogramma

Elektrokardiogramma (EKG) sniedz papildu informāciju, tomēr normāla EKG neizslēdz PH diagnozi. EKG novirzes no normas ir vairāk raksturīgas smagas formas PH.

Sastopamo EKG noviržu vidū ir:

- 1) augsts smails P zobs;
- 2) sirds elektriskās ass deviācija pa labi;
- 3) labā kambara hipertrofijas pazīmes;
- 4) labā kambara pārslodzes pazīmes;
- 5) Hisa kūlīša labās kājiņas blokāde;
- 6) QT intervāla pagarināšanās.

Labā kambara hipertrofija kā PH pazīme ir ar zemu (nepietiekamu) sensitivitāti (55 %) un specifitāti (70 %) (Bonderman et al., 2011; Rich et al., 2013; Sun, et al. 2012).

Smagas PH formas gadījumā ir sastopama arī supraventrikulāra aritmija, biežāk priekškambaru plandīšanās, retāk priekškambaru fibrilācija, kuru novēro pat līdz 25 % pacientu piecu gadu laikā pēc PH diagnozes noteikšanas (Olsson et al., 2013). Kambaru aritmija ir sastopama reti (Galiè et al., 2016).

2.10.2. Krūškurvja pārskata rentgenogramma

PH diagnostikas brīdī 90 % pacientu krūškurvja pārskata rentgenogramma ir ar patoloģisku atradni (Rich et al., 1987). Pacienti ir raksturīgas šādas izmaiņas:

- 1) centrālo plaušu artēriju paplašināšanās, kas kontrastē ar perifēro asinsvadu zudumu;
- 2) labā kambara un labā priekškambara palielināšanās smagos slimības gadījumos.

Līdzīgi kā EKG plaušu pārskata rentgenogramma bez patoloģiskās atradnes neizslēdz PH, kā arī PH pakāpe nekorelē ar radioloģisko noviržu apjomu (Galiè et al., 2016).

2.10.3. Plaušu funkcionālie testi un asins gāzu analīze

Ar plaušu funkcionālo testu un asins gāzu analīzes palīdzību diagnosticē elpceļu vai plaušu parenhīmas slimības. Pacienti ar PAH parasti ir viegla līdz vidēja plaušu tilpuma samazināšanās atkarībā no slimības smaguma.

Lielākajai daļai PAH pacientu ir samazināta plaušu difūzijas kapacitāte oglekļa monoksīdam (DLCO), kam ir prognostiska nozīme: $DLCO < 45 \%$ no paredzamās vērtības tiek

saistīti ar sliktu prognozi (Trip et al., 2013; Sun et al., 2003). PAH gadījumā zems DLCO varētu būt šādos gadījumos (Galiè et al., 2016):

- 1) plaušu venookluzīvās slimības;
- 2) PAH, saistīta ar sistēmas sklerodermiju;
- 3) plaušu parenhīmas slimības.

Perifēro elpceļu obstrukcija ir netipiska PAH gadījumā. Miera stāvoklī ir raksturīga alveolāra hiperventilācija, tādēļ arteriālais skābekļa spiediens (PaO_2) ir normāls vai nedaudz zem normas un arteriālais oglekļa dioksīda spiediens (PaCO_2) ir samazināts (Hoeper et al., 2007).

PAH pacientu vidū nakts hipoksēmija un centrālās miega apnojas prevalence ir augsta – 70–80 % (Jilwan et al., 2013; Rafanan et al., 2001). Tāpēc nakts oksimetrija vai polisomnogrāfija ir jāapsver pacientiem, ja ir aizdomas par obstruktīvu miega apnojas sindromu vai hipoventilāciju (Galiè et al., 2016).

2.10.4. Ehokardiogrāfija

Transtorakāla ehokardiogrāfija (EhoKG) tiek izmantota, lai vizualizētu PH ietekmi uz sirdi un noteiktu labā kambara sistolisko spiedienu. Ehokardiogrāfija kā skrīninga metode ir jāveic vienmēr, ja pastāv aizdomas par PH. Ja tiek apsvērts uzsākt PH terapiju, tad ehokardiogrāfija nav pietiekama, lai izvēlētos noteiktu terapiju. Šādos gadījumos ir nepieciešams veikt sirds labās puses katetrizāciju.

Labā kambara sistoliskā spiediena (LKSS) novērtējums tiek iegūts, balstoties uz trikuspidālās regurgitācijas maksimālo ātrumu (TRV), ievērojot arī labā priekškambara spiedienu (RAP). Ir jāreķinās, ka pacientiem ar smagu trikuspidālo regurgitāciju TRV var būt ievērojami samazināts, bet tas neizslēdz PH diagnozi (Galiè et al., 2016).

EhoKG izmeklējuma mērķis ir noteikt PH iespējamības pakāpi. Eiropas Kardiologu biedrības 2014. gada vadlīnijās ir ieteikts PH iespējamību sadalīt pakāpēs, izmantojot TRV mērījumu miera stāvoklī un citu EhoKG mainīgo lielumu esamību, kas liecinātu par PH diagnozi (sk. 2.7. tabulu; Galiè et al., 2016).

Pulmonālās hipertensijas ehokardiogrāfiskā iespējamība (Galiè et al., 2016)

Trikuspidālās regurgitācijas maksimālais ātrums (m/s)	Citu ehokardiogrāfijas PH pazīmju esamība	PH ehokardiogrāfiskā iespējamība
≤ 2,8 vai neizmērāms	Nē	Zema
≤ 2,8 vai neizmērāms	Jā	Vidēja
2,9–3,4	Nē	
2,9–3,4	Jā	Augsta
> 3,4	Nav nepieciešams	

PH iespējamība pēc EhoKG tiek iedalīta kā zema, vidēja un augsta. EhoKG rezultāti un klīniskās izpausmes ir nepieciešamas, lai lemtu par sirds katetrizācijas nepieciešamību individuāli katram pacientam. Lai atvieglotu un standartizētu PH iespējamības pakāpes noteikšanu, tiek rekomendēts izvērtēt vairākas ehokardiogrāfiskās papildu pazīmes (sk. 2.8. tabulu; Galiè et al., 2016).

Ehokardiogrāfiskās papildu pazīmes, kas liecina par pulmonālo hipertensiju (Galiè et al., 2016)

A: kambari	B: plaušu artērija	C: apakšējā dobā vēna un labais priekškambaris
Labā kambara un kreisā kambara bazālā diametra attiecība > 1,0	Labā kambara izviedes plūsmas Doplera akcelerācijas laiks < 105 milisekundēm un (vai) mezosistolisks pārtrūkums	Apakšējās dobās vēnas diametrs > 21 mm ar samazinātu ieelpas kolapsu (< 50 % ar gaisa ievilkšanu vai < 20 % ar mierīgu ieelpu)
Kambaru starpsienas izlīdzināšanās (kreisā kambara ekscentriskuma indekss > 1,1 sistolē un (vai) diastolē)	Agrīna diastoliska plaušu regurgitācijas plūsma > 2,2 m/s	Labā priekškambara laukums (sistoles beigās) > 18 cm ²
	Plaušu artērijas diametrs > 25 mm	

Lai mainītu pulmonālās hipertensijas ehokardiogrāfiskās varbūtības līmeni, ir jāizpildās vismaz divām dažādām ehokardiogrāfiskajām pazīmēm no 2.7. tabulā norādītajām A, B, C kategorijām.

Pacienta turpmākās izmeklēšanas plāns tiek rekomendēts, balstoties uz EhoKG PH iespējamību un riska faktoru esamību (sk. 2.9. un 2.10. tabulu).

Diagnostikas algoritms, balstoties uz EhoKG rezultātu, pacientiem ar klīniskām PH izpausmēm bez riska faktoriem (Galiè et al., 2016)

EhoKG konstatētā PH iespējamība	Bez riska faktoriem, PAH vai HTEPH saistītiem stāvokļiem	Pierādījumu klase	Pierādījumu līmenis
Zema	Jāapsver alternatīva diagnoze	IIa	C
Vidēja	Jāapsver alternatīva diagnoze, EhoKG kontrole	IIa	C
	Jāapsver turpmāka PH izmeklēšana	IIb	
Augsta	Tiek rekomendēti PH specifiski izmeklējumi (ieskaitot sirds labo daļu katetrizāciju)	I	C

EhoKG – ehokardiogrāfija, PH – pulmonālā hipertensija

Diagnostikas algoritms, balstoties uz EhoKG rezultātu, pacientiem ar klīniskām PH izpausmēm ar riska faktoriem (Galiè et al., 2016)

EhoKG konstatētā PH iespējamība	Ar riska faktoriem, PAH vai HTEPH saistītiem stāvokļiem	Pierādījumu klase	Pierādījumu līmenis
Zema	Jāapsver EhoKG kontrole	IIa	C
Vidēja	Jāapsver izmeklēt PH, ieskaitot sirds labo daļu katetrizācijas veikšanu	IIa	B
Augsta	Tiek rekomendēts izmeklēt PH, ieskaitot sirds labās puses katetrizācijas veikšanu	I	C

EhoKG – ehokardiogrāfija, PH – pulmonālā hipertensija

Ja pēc neinvazīvo izmeklējumu veikšanas diagnoze vēl joprojām ir neskaidra, ir jāapsver sirds labās puses katetrizācija.

Stresa ehokardiogrāfijas praktiskā klīniskā vērtība, lai identificētu pacientus ar slodzes izraisītu PH, ir neskaidra, jo nav skaidru kritēriju un prospektīvu apstiprinošu datu tās nepieciešamībai (Galiè et al., 2016).

2.10.5. Ventilācijas un perfūzijas plaušu scintigrāfija

Ventilācijas un perfūzijas plaušu scintigrāfija ir jāveic pacientiem ar PH, lai izslēgtu vai pierādītu HTEPH diagnozi. Ventilācijas un perfūzijas plaušu scintigrāfija ir izvēles skrīningmetode pacientiem ar PH, jo tās sensitivitāte ir augstāka, salīdzinot ar datortomogrāfijas (DT) plaušu angiogrāfiju (Foale et al., 1986). Ventilācijas un perfūzijas

plaušu scintigrāfija bez patoloģiskas atradnes izslēdz HTEPH iespējamību ar 90–100 % sensitivitāti un 94–100 % specifitāti (Rajaram, 2013).

Ventilācijas un perfūzijas plaušu scintigrāfija tiek rekomendēta kā izvēles skrīningtests, tomēr tas bieži tiek aizstāts ar nesen veiktu augstas izšķirtspējas DT plaušām, bet šāda prakse nav uz pierādījumiem balstīta. DT plaušām tiek veikts daudzos centros, jo tas ir plašāk pieejams (Rajaram et al., 2013).

2.10.6. Augstas izšķirtspējas DT, DT ar kontrastvielas ievadi, plaušu angiogrāfija

Datortomogrāfija (DT) plaušām ir plaši pieejams izmeklējums, kas var sniegt nozīmīgu informāciju par asinsvadiem, sirdi, parenhīmu un izmaiņām videnē. Tā var (Rajaram et al., 2015):

- 1) norādīt par iespējamu PH diagnozi – plaušu artēriju vai labā kambara palielināšanos;
- 2) identificēt PH iemeslu, piemēram, HTEPH vai intersticiālas plaušu slimības;
- 3) norādīt uz PAH formu, piemēram, barības vada dilatācija sistēmas sklerozes gadījumā vai iedzimti sirds defekti, vai plaušu vēnu drenāžas anomāls variants;
- 4) sniegt prognostisko informāciju.

DT var vedināt uz domām par PH diagnozi simptomātiskiem pacientiem vai pacientiem, kas tiek izmeklēti citu indikāciju dēļ un kuriem ir palielināts plaušu artēriju diametrs – lielāks par 29 mm un plaušu artērijas un ascendējošās aortas diametra attiecība ir lielāka nekā viens. Augsta PH iespējamība var būt gadījumos, ja trijās vai četrās plaušu daivās segmentālo artēriju un bronhu attiecība ir lielāka par viens (Shen et al., 2014; Tan et al., 1998).

Plaušu artēriju DT angiogrāfija ar kontrastvielu ir nozīmīga, arī lai diferencētu HTEPH formas: ķirurģiski vai medikamentozī ārstējamo (Dartevelle et al., 2004; Reichelt et al., 2009).

Konvencionāla plaušu angiogrāfija ir nepieciešama visiem HTEPH pacientiem, lai identificētu tos pacientus, kuriem vislabākā klīniskā efektivitāte ir sagaidāma no plaušu endarterektomijas vai plaušu artēriju balonangioplastijas (Fedullo et al., 2001; Fukui et al., 2014; Castañer et al., 2012; Nawaz et al., 2008).

2.10.7. Sirds magnētiskā rezonanse

Sirds magnētiskā rezonanse neapstiprina PH diagnozi, tomēr to izmanto, lai izvērtētu labā kambara lielumu, morfoloģiju un funkciju. Šie rādītāji ir nozīmīgi pacientu prognozes novērtēšanai (Galie et al., 2016).

2.10.8. Asins analīzes un imunoloģija

Klīniskā asinsaina, asins bioķīmiskie rādītāji (ALAT, ASAT, kreatinīns, TSH, bilirubīns) nav specifiskas PH diagnostiskās metodes, taču tās ir nepieciešamas, lai diagnosticētu dažu PH formu etioloģiju, kā arī noteiktu orgānu bojājumu. Imūnķīmiskās analīzes (ANA, ENA, dubultspirāļu DNS) vienmēr tiek veiktas, lai noteiktu sistēmas saistaudu slimības.

2.10.9. Vēdera dobuma ultrasonogrāfija

Vēdera dobuma ultrasonogrāfija tiek izmantota portālās hipertensijas pazīmju novērtēšanai pacientiem ar plaušu hipertensiju. Tā var apstiprināt, bet ne izslēgt portālo hipertensiju (Albrecht et al., 1999). Portālās hipertensijas apstiprināšanai tiek mērīts gradients starp brīvo un ieķīlēto aknu vēnu spiedienu sirds labās puses katetrizācijas laikā (Naeije et al., 2003).

2.10.10. Sirds labās puses katetrizācija

PAH un HTEPH diagnozes apstiprināšanai ir jāveic sirds labās puses katetrizācija, lai noteiktu hemodinamikas traucējumu smaguma pakāpi. Procedūras laikā var tikt veikta arī plaušu cirkulācijas vazoreaktivitātes testēšana noteiktiem pacientiem. Sirds labās puses katetrizācijas rekomendācijas PH gadījumā sk. 2.11. tabulā (Galie et al., 2016).

2.11. tabula
Sirds labās puses katetrizācijas rekomendācijas PH gadījumā (Galie et al., 2016)

Rekomendācijas	Pierādījumu klase	Pierādījumu līmenis
RHC tiek rekomendēta, lai apstiprinātu PAH diagnozi un pamatotu ārstēšanas izvēli	I	C
RHC ir ieteicams veikt ekspertīzes centros, jo tā ir tehniski sarežģīta manipulācija, kas var radīt nopietnas komplikācijas	I	B
RHC ir jāapsver pacientiem ar PAH, lai izvērtētu medikamentozās terapijas efektus	IIa	C

RHC tiek rekomendēta pacientiem ar iedzimtiem sirds šuntiem, lai pamatotu lēmumu par to korekciju	I	C
RHC tiek rekomendēta pacientiem ar PH un sirds kreisās puses slimībām, plaušu slimībām, ja tiek apsvērts veikt orgānu transplantāciju	I	C
Ja plaušu artēriju ķīlēšanās spiediena vērtība nav ticama, tad ir jāveic sirds kreisās puses katetrizācija, lai noteiktu kreisā kambara beigu diastolisko spiedienu	IIa	C
RHC ir jāapsver pacientiem ar aizdomām par PH un sirds kreisās puses slimībām vai plaušu slimībām, lai izvērtētu diferenciāldiagnozi un pamatotu terapijas izvēli	IIb	C
RHC ir indicēta pacientiem ar HTEPH diagnozes apstiprināšanai un terapijas taktikas izvērtēšanai	I	C

HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PH – pulmonāla hipertensija, RHC – sirds labās puses katetrizācija

Invazīvās hemodinamikas interpretācija ir jāveic kontekstā ar klīnisko ainu un attēldiagnostiku, it īpaši ehokardiogrāfiju. Sirds labās puses katetrizācija ir jāveic tikai pēc citu izmeklējumu veikšanas, kad ir izslēgtas alternatīvās diagnozes, tādējādi izvairoties no nevajadzīgas invazīvas procedūras.

Sirds labās puses katetrizācija ir tehniski sarežģīta manipulācija, kam ir nepieciešama ļoti rūpīga uzmanība pret detaļām, lai iegūtu klīniski noderīgu informāciju. Procedūru ir ieteicams veikt references centros, nodrošinot augstas kvalitātes rezultātus un minimizējot pacientam radīto risku (Galie et al., 2016).

Veicot sirds labās puses katetrizāciju, ir jāievēro vairāki nosacījumi, lai izmeklējums būtu klīniski nozīmīgs. Viens no tādiem ir plaušu artēriju vazoreaktivitātes testēšana. Plaušu vazoreaktivitātes testēšana tiek veikta, lai identificētu piemērotus pacientus augstu devu kalcija kanālu blokatoru (KKB) terapijai, un tā tiek rekomendēta tikai pacientiem ar IPAH, pārmantotu PAH vai medikamentu inducētu PAH. Citu formu PAH pacientiem un PH pacientiem rezultāti ir maldinoši, un pozitīvs vazoreaktivitātes tests ir reta parādība. Inhalējams slāpekļa oksīds (NO) – 10–20 daļiņu uz 1 miljonu – ir standarts, lai veiktu vazoreaktivitātes testēšanu. Kā alternatīvu var izmantot i. v. epoprostenolu, i. v. adenozinu vai inhalējamu iloprostu. Pozitīvs vazoreaktivitātes tests tiek definēts kā vidējā plaušu artēriju spiediena samazināšanās par 10 mmHg, sasniedzot absolūto vērtību zem 40 mmHg ar samazinātu vai neizmainītu CO. Tikai 10 % pacientu ar IPAH vazoreaktivitātes testa laikā būs atbilstīgi šiem kritērijiem. Kalcija kanālu blokatori, skābeklis, fosfodiesterāzes-5 inhibitori un citi vazodilatatori akūtas

vazoreaktivitātes testēšanas izmantošanā nav ieteicami. Rekomendācijas vazoreaktivitātes testēšanai sk. 2.12. tabulā (Galie et al., 2016).

2.12. tabula

Rekomendācijas vazoreaktivitātes noteikšanai (Galie et al., 2016)

Rekomendācijas	Pierādījumu klase	Pierādījumu līmenis
Vazoreaktivitātes testu rekomendē veikt tikai references centros	I	C
Vazoreaktivitātes tests tiek rekomendēts pacientiem ar IPAĦ, pārmantotu PAĦ un medikamentu inducētu PAĦ, lai identificētu tos pacientus, kurus var ārstēt ar augstām kalcijs kanālu blokatoru devām	I	C
Pozitīvs vazoreaktivitātes tests tiek definēts kā mPAP samazināšanās ≥ 10 mmHg, sasniedzot absolūto mPAP vērtību ≤ 40 mmHg ar palielinātu vai neizmainītu sirds izviedi	I	C
Slāpekļa oksīds tiek rekomendēts vazoreaktivitātes testa veikšanai	I	C
Epoprostenols intravenozi tiek rekomendēts kā alternatīva vazoreaktivitātes testa veikšanai	I	C
Adenoziņš ir jāapsver kā alternatīva vazoreaktivitātes testa veikšanai	IIa	C
Iloprosts inhalācijās var tikt apsvērts kā alternatīva vazoreaktivitātes testa veikšanai	IIb	C
Orāla vai intravenoza KKB lietošana nav rekomendēta vazoreaktivitātes testa veikšanai	III	C
Vazoreaktivitātes testa veikšana, lai identificētu pacientus, kam varētu būt droši izmantojami augstu devu KKB, netiek rekomendēta PAĦ pacientiem, izņemot tos, kam ir IPAĦ, pārmantojama PAĦ un medikamentu inducēta PAĦ, un netiek rekomendēta pacientiem ar PH 2., 3., 4. un 5. grupā	III	C

KKB – kalcijs kanālu blokatori, IPAĦ – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens, PAĦ – pulmonāla arteriāla hipertensija, PH – pulmonāla hipertensija

2.11. PAĦ un HTEPH terapija

Pacientu ar pulmonālu arteriālu hipertensiju (PAĦ) un hronisku trombembolisku plaušu hipertensiju (HTEPH) terapija pēdējā desmitgadē ir strauji attīstījusies, paplašinoties terapijas iespējām un gūstot jaunus ārstēšanas efektivitātes pierādījumus (Galiè et al., 2009; Bai et al., 2011; Galiè et al., 2013a).

Pacientiem ar PAĦ un HTEPH terapijas process ir multidisciplinārs, tas ietver sākotnējo smaguma pakāpes izvērtēšanu un sekojošu terapijas efektivitātes novērtēšanu, un tajā ir

paredzēta daudzu speciālistu, to vidū fizioterapeita, psihoterapeita un citu, iesaiste (Galie et al., 2016).

PAH un HTEPH terapijas stratēģija var tikt iedalīta trīs galvenajos virzienos (Galiè et al., 2013b):

1) sākotnējā pieeja – vispārīgie terapijas pasākumi: fiziskā aktivitāte un pārraudzīta rehabilitācija, izvairīšanās no grūtniecības, dzemdību vadīšana, plānveida ķirurģijas vadīšana nepieciešamības gadījumā, infekciju slimību profilakse, psihosociālais atbalsts, līdzestība nozīmētajai terapijai, ģenētiskās konsultācijas un ceļošanas plānošana, kā arī balstterapija – skābeklis, perorālie antikoagulanti, diurētiķi, digoksīns;

2) PAH specifiskas terapijas nozīmēšana tiek pamatota ar prognostisko risku, rekomendāciju pakāpi, pierādījumu līmeni. HTEPH pacientiem ir jāizvērtē pulmonālās endarterektomijas un (vai) balonpulmonālās angioplastijas veikšana;

3) sākotnējās terapijas efektivitātes novērtēšana, balstoties uz funkcionāliem testiem. Gadījumos, kad terapijas atbildes reakcija ir neadekvāta, ir jāapsver kombinētas medikamentozas terapijas vai plaušu un (vai) sirds transplantācijas iespējas.

Pacientiem ir jāsniedz rekomendācijas par vispārīgām ikdienas dzīves aktivitātēm un nepieciešamību adaptēties nedrošības sajūtai, kas ir saistīta ar nopietnu hronisku dzīvību apdraudošu slimību. Vispārējās un atbalsta terapijas rekomendācijas PAH pacientiem ir apkopotas 2.13. un 2.14. tabulā (Galie et al., 2016).

2.13. tabula

Vispārīgās rekomendācijas PAH pacientiem (Galie et al., 2016)

Rekomendācijas	Pierādījumu klase	Pierādījumu līmenis
Izvairīties no grūtniecības	I	C
Vakcinēties pret gripu un pneimokoku infekciju	I	C
Sniegt psihosociālu atbalstu	I	C
Fiziska slodze ir pieļaujama fiziski nesagatavotiem PAH pacientiem, kas saņem medikamentozu terapiju speciālista uzraudzībā	IIa	B
Lidojuma laikā ir ieteicama skābekļa terapija pacientiem ar NYHA FK III un IV un tiem, kam arteriālais skābekļa spiediens pastāvīgi ir < 8 kPa (60 mmHg)	IIa	C
Plānveida ķirurģijā ir ieteicama epidurālā anestēzija visos gadījumos, kad tas ir iespējams (izvairīties no vispārējas anestēzijas)	IIa	C
Netiek rekomendēta pārmērīga fiziska aktivitāte	III	C

PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, NYHA FK – Ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase

Atbalsta terapijas rekomendācijas pacientiem ar PAH (Galie et al., 2016)

Rekomendācijas	Pierādījumu klase	Pierādījumu līmenis
Pacientiem ar PAH un labā kambara mazspējas pazīmēm šķidruma aiztures novēršanai tiek rekomendēta terapija ar diurētiskiem līdzekļiem	I	C
Ilgstoša terapija ar skābekli tiek rekomendēta gadījumos, kad arteriālais skābekļa spiediens ir < 8 kPa (60 mmHg)	I	C
Terapija ar perorāliem antikoagulantiem ir jālieto pacientiem ar IPAĀ, pārmantotu PAH un PAH saistībā ar apetīti nomācošo līdzekļu lietošanu	IIb	C
Anēmijas korekcija	IIb	C
PAH pacientiem netiek rekomendēta AKE inhibitoru, angiotensīna-2-receptoru antagonistu, bēta blokatoru un ivabradīna lietošana, ja vien tie nav indicēti blakusslimību ārstēšanai (piemēram, augsts asinsspiediens, koronāro artēriju slimība vai kreisā kambara mazspēja)	III	C

AKE inhibitori – angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitori, IPAĀ – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija

2.11.1. Specifiska terapija pulmonālās hipertensijas gadījumā**Kalcija kanālu blokatori**

Nelielai daļai pacientu ar idiopātisku plaušu hipertensiju ar pozitīvu atbildes reakciju uz akūtu vazodilatējošo testēšanu sirds labās daļas katetrizācijas laikā var tikt nozīmēta terapija ar kalcija kanālu blokatoriem (KKB). Biežāk lietotie KKB ir nifedipīns, diltiazems un amlodipīns (Rich et al., 1992; Sitbon et al., 2005).

Konkrēta KKB lietošana terapijā ir atkarīga no pacienta sirdsdarbības frekvences pirms KKB lietošanas, piemēram, pacientam ar tendenci uz relatīvu bradikardiju rekomendē lietot nifedipīnu vai amlodipīnu, savukārt pacientam ar relatīvu tahikardiju – diltiazemu. Medikamentu dozēšana ir jāveic piesardzīgi, pakāpeniski palielinot līdz maksimālajai panesamajai devai. Ierobežojošie faktori devu palielināšanai ir sistēmiska hipotensija un perifēra apakšējo ekstremitāšu tūska. Rekomendācijas par KKB terapiju ir apkopotas 2.15. tabulā, medikamentu devas – 2.16. tabulā (Galie et al., 2016).

**Rekomendācijas KKB lietošanai pacientiem ar pozitīvu atbildes reakciju
vazoreaktivitātes testā (Galie et al., 2016)**

Rekomendācijas	Pierādījumu klase	Pierādījumu līmenis
Augstas KKB devas – tiem pacientiem ar IPAHA, PPAH un PAH saistībā ar medikamentu lietošanu, kam ir pozitīva atbildes reakcija vazoreaktivitātes testā	I	C
Tie pacienti ar IPAHA, PPAH un PAH saistībā ar medikamentu lietošanu, kam tiek lietota augstu devu KKB, ir pilnvērtīgi jāizvērtē pēc 3–4 mēnešu ilgas terapijas (ieskaitot sirds labās puses katetrizāciju)	I	C
Tiem pacientiem ar IPAHA, PPAH un PAH saistībā ar medikamentu lietošanu, kam ir NYHA FK I un II un ievērojama hemodinamikas uzlabošanās (tuvu normalizācijai), turpināt lietot augstu devu KKB terapiju	I	C
Pacientiem ar NYHA FK III un IV vai bez ievērojamas hemodinamikas uzlabošanās uzsākt specifisku PAH terapiju	I	C
Augstu devu KKB nav rekomendēti pacientiem bez vazoreaktivitātes noteikšanas vai tiem, kam vazoreaktivitātes tests ir negatīvs, ja vien KKB standartdevas nav indicētas citu iemeslu dēļ (piemēram, Reino fenomēns)	III	C

IPAHA – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija, KKB – kalcija kanālu blokatori, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PPAH – pārmantota pulmonāla arteriāla hipertensija, NYHA FK – Ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase

Kalcija kanālu blokatoru devas IPAHA gadījumā (Galie et al., 2016)

Medikaments	Sākuma deva	Maksimālā deva
Nifedipīns	30 mg 2 reizes dienā	120–240 mg dienā
Diltiazems	60 mg 3 reizes dienā	240–720 mg dienā
Amlodipīns	2,5 mg 1 reizi dienā	Līdz 20 mg dienā

Endotelīna receptoru antagonisti

PAH pacientiem gan plazmā, gan plaušu audos tiek novērota endotelīnu sistēmas aktivācija (Giaid et al., 1995). Pētījumu dati parāda endotelīna sistēmas nozīmīgo lomu PAH patoģenēzē (Galie et al., 2004). Endotelīnam–1 ir raksturīgi vazokonstriktīvi un mitogēni efekti, saistoties ar divām atšķirīgām receptoru izoformām plaušu asinsvadu gludajā muskulatūrā – endotelīnu receptoru A tips un B tips. Apkopojums par endotelīna receptoru antagonisti ir attēlots 2.17. tabulā (Galie et al., 2016).

Endotelīna receptoru antagonisti (Galie et al., 2016)

Endotelīna receptoru antagonisti	Indikācijas	Blakusparādības
Ambrisentāns	IPAH, PAH saistībā ar CTD un HIV infekciju (Galiè, 2008)	Aknu funkcionālo testu pasliktināšanās (McGoon, 2009); perifēra tūska (Galie et al., 2016)
Bosentāns	IPAH, PAH saistībā ar CTD un PAH Eizenmengerā sindroma dēļ (Galie et al., 2016)	Aknu aminotransferāžu paaugstināšanās (Galie et al., 2016)
Macitentāns	PAH pacienti randomizēta kontrolēta pētījuma ietvaros (Pulido et al., 2013)	Hemoglobīna pazemināšanās ≤ 8 g/dl

CTD – sistēmas saistaudu slimības, HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss, IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija

Fosfodiesterāzes–5 inhibitori un guanilātciklāzes stimulatori

Cikliskā guanozinmonofosfāta (cGMP) fosfodiesterāzes–5 (FDE–5) enzīma inhibēšana izpaužas kā vazodilatācija enzīma ekspresijas vietās, izmantojot NO un cGMP patoģenēzes mehānismu. Tā kā plaušu asinsvadi satur daudz FDE–5, FDE–5 inhibitoru potenciālais klīniskais ieguvums tika pētīts pacientiem ar PAH, turklāt FDE–5 inhibitoriem piemīt arī antiproliferatīvs efekts (Wharton et al., 2005; Tantini et al., 2005). Nozīmīga plaušu vazodilatācija ir raksturīga sildenafilam, tadalafilam un vardenafilam. Dati par FDE–5 inhibitoriem apkopoti 2.18. tabulā (Galie et al., 2016).

Fosfodiesterāzes–5 inhibitoru lietojuma shēma un blakusparādības (Galie, 2016)

Fosfodiesterāzes–5 inhibitori	Medikamenta devas	Blakusparādības
Sildenafilis	20–80 mg 3 reizes dienā (Vachier et al., 2011)	Saistītas galvenokārt ar vazodilatāciju – galvassāpes, piesarkums, deguna asiņošana (Vachier et al., 2011)
Tadalafilis	2,5, 10, 20 vai 40 mg 1 reizi dienā (Galie et al., 2009)	Kā sildenafilam (Galie et al., 2009)
Vardenafilis	5 mg 2 reizes dienā (Jing et al., 2011)	Kā sildenafilam (Jing et al., 2011)

Prostaciklīna analogi un prostaciklīna receptoru agonisti

Prostaciklīnu galvenokārt sintezē endotēlija šūnas, un tas ierosina visu vaskulāro gultņu vazodilatāciju (Jones et al., 1995). Prostaciklīnu klīniskā lietošana pacientiem ar PAH tiek nodrošināta, sintezējot stabilus prostaciklīna analogus, kuriem ir dažādas farmakokinētiskas īpašības, bet kvalitatīvi vienāds farmakodinamisks efekts. PAH terapijā apstiprinātie prostaciklīna analogi ir beraprosts, epoprostenols, iloprosts, treprostinils un seleksipags. Informācija par monoterapijas iespējām PAH pacientiem ir apkopota 2.19. tabulā (Galie et al., 2016).

2.19. tabula

Rekomendācijas monoterapijas uzsākšanai pacientiem ar PAH, balstoties uz PVO funkcionālo klasi (Galie et al., 2016)

Medikamentu grupa, medikaments			Klase – līmenis					
			PVO FK II		PVO FK III		PVO FK IV	
Kalcija kanālu blokatori			I	C	I	C	–	–
Endotelīna receptoru antagonisti	Ambrisentāns		I	A	I	A	IIb	C
	Bosentāns		I	A	I	A	IIb	C
	Macitentāns		I	B	I	B	IIb	C
Fosfodiesterāzes–5 inhibitori	Sildenafilis		I	A	I	A	IIb	C
	Tadalafilis		I	B	I	B	IIb	C
	Vardenafilis		IIb	B	IIb	B	IIb	C
Guanilātciklāzes stimulatori	Riociguats		I	B	I	B	I	B
Prostaciklīna analogi	Epoprostenols	Intravenozs	–	–	I	A	I	A
	Iloprosts	Inhalējams	–	–	I	B	IIb	C
		Intravenozs	–	–	IIa	C	IIb	C
	Treprostinils	Subkutāns	–	–	I	B	IIb	C
		Inhalējams	–	–	I	B	IIb	C
		Intravenozs	–	–	IIa	C	IIb	C
		Orāls	–	–	IIb	B	–	–
	Beraprosts		–	–	–	B	–	–
IP receptoru agonists	Seleksipags (orāls)		I	B	I	B	–	–

PVO FK – Pasaules Veselības organizācijas funkcionālā klase, klase – rekomendāciju klase, līmenis – pierādījumu līmenis

2.11.2. Kombinēta terapija

Kombinēta terapija ir divu vai vairāku medikamentu klašu vienlaicīga lietošana. PAH pacientu aprūpē tā ir stratēģiski pārdomāta terapija, jo PAH attīstībā ir iesaistīti trīs patoģenēzes ceļi, un specifiska terapija var iedarboties uz katru no tiem:

- prostaciklīna ceļš (prostanoīdi);
- endotelīna ceļš (endotelīna receptoru antagonisti);
- slāpekļa oksīda ceļš (fosfodiesterāzes-5 inhibitori un guanilātciklāzes stimulatori).

Rekomendācijas un pierādījumi kombinētas terapijas uzsākšanai ir apkopoti 2.20. tabulā (Galie, 2016).

2.20. tabula

Kombinētās terapijas uzsākšana pacientiem ar PAH, balstoties uz PVO funkcionālo klasi (Galie, 2016)

Medikamentu grupa, medikaments	Klase – līmenis					
	PVO FK II		PVO FK III		PVO FK IV	
Ambrisentāns + tadafils	I	B	I	B	IIb	C
Citi ERA + FDE-5	IIa	C	IIb	C	IIb	C
Bosentāns + sildenafilis + i. v. epoprostenols	—	—	IIa	C	IIa	C
Bosentāns + i. v. epoprostenols	—	—	IIa	C	IIa	C
Citi ERA + FDE-5 + s. k. treprostinils			IIb	C	IIb	C
Citi ERA + FDE-5 + citi i. v. prostaciklīna analogi			IIb	C	IIb	C

ERA – endotelīnu receptoru antagonisti, FDE 5i – fosfodiesterāzes-5 inhibitori, i. v. – intravenozi, klase – rekomendāciju klase, līmenis – pierādījumu līmenis, PVO FK – Pasaules Veselības organizācijas funkcionālā klase, s. k. – subkutāni

2.11.3. Priekškambaru balonseptostomija

Sirds labā kambara dekompresiju, sirds kreisā kambara priekšslodzes un sirds minūtes tilpuma palielināšanu var panākt, izveidojot šuntu no labā uz kreiso priekškambari (Sandoval, 1998; Kurzyna, 2007). Šī manipulācija ir paliatīva metode vai kā tilts uz plaušu transplantāciju – tā uzlabo sistēmisko skābekļa transportu, par spīti arteriālai skābekļa desaturācijai (Sandoval, 1998).

2.11.4. Plaušu transplantācija

Plaušu transplantācija joprojām ir viena no svarīgākajām metodēm pacientiem, kuriem kombinēta terapija nedod vēlamo rezultātu vai saglabājas PVO FK III vai PVO FK IV (Galie et al., 2016; Sitbon et al., 2001; McLaughlin et al., 2002).

Pēdējo gadu dati parāda, ka piecu gadu dzīvildze pēc transplantācijas ir 52–75 %, bet 10 gadu – 45–66 % (Toyoda et al., 2008; Fadel et al., 2010; de Perrot et al., 2012).

Plaušu transplantācija ir jāapsver, cik vien ātri ir iespējams, ja pacientam nav efekta no maksimālās kombinētās terapijas (Galie et al., 2016).

2.12. Pulmonālās hipertensijas references centrs

Ir pierādīts, ka, pacientam saņemot medicīnisko palīdzību medicīnas centros ar lielu pacientu skaitu, tiek sasniegti labāki klīniskie rezultāti, uzlabojot pacientu slimības prognozi.

Ekspertu references centrs tiek veidots šādiem mērķiem:

- nodrošināt incidento un prevalentu pacientu uzskaiti;
- nodrošināt izmeklēšanu un precīzu diagnozes noteikšanu visiem PH pacientiem;
- nodrošināt PAH un HTEPH pacientu ārstēšanu un aprūpi;
- cieši sadarboties ar citiem medicīnas speciālistiem, lai pacientam nodrošinātu vislabāko slimības kontroli;
- nodrošināt zinātnisko darbību un apmācības procesu.

Lai nodrošinātu references centra statusu, ir jābūt noteiktam to pacientu skaitam, kas saņem terapiju ilgstoši, kā arī jābūt jaunnosūtītiem pacientiem. Ideāls pacientu skaits, kas tiek skatīts viena gada laikā pieaugušo pacientu centrā, ir ne mazāk kā 200 pacientu, no kuriem vismaz pusei izmeklēšanas rezultātā tiek apstiprināta PAH diagnoze. Gada laikā ekspertu references centram rekomendē apsekot vismaz 50 prevalentus pacientus ar PAH vai HTEPH, kā arī katru mēnesi diagnosticēt vismaz 2 jaunus pacientus (Galie et al., 2016).

2.13. Pulmonālās hipertensijas reģistri

Pirmais reģistrs, kurā tika aprakstītas PH pacientu raksturīgās slimības izpausmes un dzīvildze, bet vēlāk izveidots arī prognostiskais modelis, bija 20. gadsimta 80. gados izveidotais *National Institutes of Health* (NIH) primārās PH reģistrs, kura mērķis bija aprakstīt

IPAH dabisko gaitu. Balstoties uz reģistrā uzkrātajiem datiem, tika izstrādāts prognostiskais vienādojums pacientu dzīvildzei, taču aprēķins tika balstīts uz reģistrētiem datiem pirms PAH mērķterapijas pieejamības. Tādējādi šobrīd tas nespēj paredzēt dzīvildzi pacientiem, kas saņem PAH terapiju. Šobrīd ir izveidoti vairāki PAH un HTEPH reģistri, lai kompensētu NIH reģistra izstrādātā vienādojuma nepilnības. Te var minēt tādus reģistrus kā Francijas nacionālais reģistrs, Lielbritānijas un Īrijas reģistrs, ASV REVEAL reģistrs, kas izvērtē īstermiņa un ilgtermiņa PAH slimības menedžmentu.

Šobrīd tiek plaši lietota PAH mirstības riska skala, kura tika izstrādāta, balstoties uz REVEAL reģistra datiem. Nākotnes izvirzītie mērķi PAH un HTEPH grupās ir modernu prognostisko vienādojumu izstrādāšana. Šiem prognostiskajiem vienādojumiem ir jāuzlabo aprēķinu precizitāte, identificējot jaunus riska faktorus un paredzot slimības gaitu.

3. MATERIĀLS UN METODES

3.1. Definīcijas

Promocijas darba teorētiskās bāzes pamatā ir šādas definīcijas:

- 1) *pulmonāla hipertensija* atbilstīgi Eiropas Kardiologu biedrības (*European Society of Cardiology, ESC*) pulmonālās hipertensijas ārstēšanas 2004. gada vadlīnijām ir definēta kā stāvoklis, kad vidējais spiediens plaušu artērijās ir lielāks par 25 mmHg miera stāvoklī un lielāks par 30 mmHg fiziskās aktivitātes laikā (Galie et al., 2004b), savukārt vadlīniju 2015. gada redakcijā pulmonāla hipertensija tiek definēta kā stāvoklis, kad vidējais spiediens plaušu artērijās ir lielāks par 25 mmHg vai vienāds ar 25 mmHg miera stāvoklī, un tas ir noteikts ar labo sirds daļu katetrizāciju (Galiè et al., 2016);
- 2) *pacientu reģistrs* atbilstīgi Eiropas Zāļu aģentūras (*The European Medicines Agency, EMA*) definīcijai ir „pacientu kopa ar vienādām un konkrētām iezīmēm. Šīs raksturīgās iezīmes var būt slimība vai tās iznākums (slimību reģistrs) vai arī noteiktu apstākļu ekspozīcija”; atbilstīgi ASV Veselības aprūpes izpētes un kvalitātes aģentūras (*The Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ*) datiem pacientu reģistru definē kā „organizētu sistēmu, kas izmanto novērojuma tipa izpētes metodes klīnisku un citu datu ievākšanai, lai novērtētu specifiskus iznākumus populācijā, kuru vieno noteikta slimība, stāvoklis vai noteiktu apstākļu iepriekšēja ekspozīcija, un kas kalpo vienam vai vairākiem iepriekš nolemtiem zinātniskiem, klīniskiem vai politiskiem mērķiem” (Glicklich et al., 2010);
- 3) *kohortu pētījums* atbilstīgi EMA definīcijai ir pētījums, kurā ir iesaistīta „noteikta notikuma riska populācijas apsekošana laika periodā, lai novērotu notikuma iestāšanos”, vienlaikus pieļaujot, ka reģistrs pats par sevi var būt kohorta (EMA, 2013). AHRQ kohortu pētījumus definē kā vienu no reģistru kategorijām, nošķirot tos no gadījumu kontroles tipa pētījumiem. Termins „kohorta” var tikt izmantots, arī lai definētu noteiktu reģistra apakšpopulāciju (McGoon et al., 2013);
- 4) *prevalents* – termins, kas tiek attiecināts uz pacientiem, kuriem diagnoze ir noteikta iepriekš un kuri var sākt dalību pētījumā, atgriežoties uz apsekošanas vizītēm vai ārstēšanu (McGoon et al., 2013);
- 5) *incidents* – termins, kas lielākoties tiek izmantots, lai aprakstītu pacientus ar tikko noteiktu diagnozi atšķirībā no tiem pacientiem, kas tikko ir piedzīvojuši pirmos

slimības simptomus. Šie pacienti tiek uzskatīti par incidentiem diagnozes noteikšanas dienā un par prevalentem jau nākamajā dienā (McGoan et al., 2013).

3.2. Pētījuma dizains

Prospektīvs, viena centra novērojuma pētījums par pulmonālās arteriālās hipertensijas (PVO PH 1. grupa) un hroniskas trombemboliskas pulmonālas hipertensijas (PVO PH 4. grupa) pacientu klīnisko manifestāciju, hemodinamiskajiem rādītājiem un dzīvildzes rādītājiem.

Tā kā Latvijā pieaugušajiem pacientiem sirds labo daļu katetrizācija un PH diagnozes apstiprināšana tiek veikta tikai PSKUS, šo pētījumu var uzskatīt par nacionāla līmeņa pētījumu.

Pētījuma dizainā ir paredzēta ilgstoša un regulāra pacientu novērošana un datu uzkrāšana; to analīze un tālāka izmantošana PAH un HTEPH mirstības riska faktoru izvērtēšanai.

Pētījums veikts ar Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Attīstības biedrības klīniskās izpētes ētikas komisijas atļauju.

3.3. Pacienti

Laika periodā no 2007. gada 1. septembra līdz 2016. gada 31. decembrim PSKUS tika konsultēti un izvērtēti tādi 1239 pacienti ar aizdomām par pulmonālu hipertensiju, kurus pēc ehokardiogrāfijas rezultātiem atlasēs kārtībā uz pulmonālās hipertensijas kabinetu nosūtīja ar ģimenes ārsta, pulmonologa, kardiologa, reimatologa, ehokardiogrāfijas speciālista vai internista nosūtījumu.

Galvenie kritēriji pacientu nosūtīšanai uz konsultāciju pie PH speciālista bija atbilstīga klīniskā aina un vismaz viens no četriem šādiem PH ehokardiogrāfijas kritērijiem, kas ir definēti Eiropas Kardiologu biedrības pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanas 2004. gada vadlīnijās (Galie et al., 2004):

- 1) labā kambara sistoliskais spiediens (LKSS) ir augstāks par 45 mmHg;
- 2) trikuspidālās regurgitācijas ātrums ir lielāks par 3,4 m/s;
- 3) labā kambara, priekškambara dilatācija;
- 4) kambaru starpsienas paradoksālas kustības labā kambara pārslodzes dēļ.

Turklāt pacientiem bija saglabāta kreisā kambara izsviedes frakcija ($> 50\%$) un nebija nozīmīgas aortālas vai mitrālas nepietiekamības vai stenozes, kā arī plaušu funkcionālās diagnostikas testos (spirogrāfija un (vai) bronhodilatācijas tests) $FEV_1 > 70\%$.

Veicot 1239 pacientu apskati un konsultēšanu, 683 pacienti atbilda iepriekšminētajiem kritērijiem, un viņiem tika veikta sirds katetrizācija diagnozes precizēšanai. Veicot šo procedūru, pulmonālā hipertensija tika apstiprināta 503 pacientiem. Šiem 503 pacientiem tika veikti nākamie izmeklējumi saskaņā ar Eiropas Kardiologu biedrības pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanas 2004. gada vadlīnijās (Galie et al., 2004) aprakstīto izmeklējumu shēmu, lai noteiktu pulmonālās hipertensijas PVO klīnisko grupu (PVO PH 1.–5. grupa). Visi 503 pacienti, kuriem noteica PH grupu, tika iekļauti PH reģistrā atbilstīgi diagnozes grupai.

Pētījumā tika iekļauti tikai tie PVO PH 1. un 4. grupas pacienti, kuri atbilda pacientu iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem.

Pacientu iekļaušanas kritēriji (pacienti jāatbilst visiem tālākminētajiem kritērijiem):

- pacientu vecums ≥ 18 gadiem;
- pacienti, kuri ir parakstījuši informētās piekrišanas formu;
- pacienti ar verificētu pulmonālo arteriālo hipertensiju (PVO PH 1. grupa) vai hronisku trombembolisku plaušu hipertensiju (PVO PH 4. grupa);
- pacienti ar šādiem hemodinamiskajiem rādītājiem pēc sirds labo daļu katetrizācijas:
 - o vidējais plaušu artēriju spiediens ≥ 25 mmHg miera stāvoklī;
 - o plaušu kapilāru iekļūšanās spiediens ≤ 15 mmHg;
 - o pulmonālā vaskulārā rezistence ≥ 3 Vuda vienības;
- PAH vai HTEPH funkcionālā klase NYHA FK I līdz NYHA FK IV;
- pacienti ar FEV1 > 70 %.

Pacientu izslēgšanas kritēriji:

- pacienti ar verificētu pulmonālās hipertensijas klīnisko otro, trešo vai piekto PH grupu (PVO PH 2., 3. vai 5. grupa);
- sirds labo daļu katetrizācijas laikā nav atbilstīgo hemodinamikas iekļaušanas kritēriju;
- nozīmīga kreisās puses vārstuļu sasilšana (≥ 2 . pakāpes mitrālā vai aortālā regurgitācija, vidējas un smagas pakāpes aortāla vai mitrāla stenoze).

Kopumā 174 pacienti atbilda pētījuma iekļaušanas kritērijiem: viņiem tika apstiprināta pulmonāla arteriāla hipertensija (PVO PH 1. grupa) vai hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija (PVO PH 4. grupa), un viņi tika iekļauti pētījumā.

Pulmonālās hipertensijas kabinetā pētījumā iekļautajiem 174 pacientiem tika ievākta anamnēze (1. pielikums), veikta fizikālā izmeklēšana (2. pielikums) un vairāki izmeklējumi, ja attiecīgie izmeklējumu dati nebija iegūti iepriekš:

- asinsaina (eritrocītu skaits, hemoglobīna līmenis, trombocītu skaits, leukocītu skaits);
- asins bioķīmiskās analīzes (ALAT, ASAT, kreatinīns, TSH, bilirubīns);
- imūnķīmiskās analīzes (ANA, ENA, dubultspirāļu DNS);

- nātrijurētiskais peptīds;
- plaušu funkcionālās diagnostikas testi (spirogrāfija un (vai) bronhodilatācijas tests);
- elektrokardiogramma;
- ultrasonogrāfija vēdera dobuma orgāniem;
- datortomogrāfija plaušu artērijām ar kontrastvielu (visiem pacientiem tika veikta PSKUS, lai nodrošinātu standartizētu pieeju);
- 6 minūšu iešanas tests (visiem pacientiem tika veikts PSKUS);
- sirds labo daļu katetrizācija (visiem pacientiem tika veikta PSKUS).

3.4. Izmeklējumi

Pulmonālās hipertensijas diagnozes apstiprināšanai pacientiem veic izmeklējumus atbilstīgi Eiropas Kardiologu biedrības 2004. gadā publicētajam diagnostiskajam algoritmam.

Zelta standarts PH diagnozes apstiprināšanai ir sirds labo daļu katetrizācija, kuras gaita ir aprakstīta apakšnodaļā. Papildus sirds labo daļu katetrizācijai tiek veikts sešu minūšu iešanas tests un citi izmeklējumi, lai noteiktu pulmonālās hipertensijas klīnisko grupu (pēc PVO PH 1.–5. grupa) un funkcionālo klasi (NYHA FK).

3.4.1. Sirds labo daļu katetrizācija

Sirds labo daļu katetrizācija tiek veikta, lai apstiprinātu PH diagnozi ar mērķi izvērtēt hemodinamiskos rādītājus un slimības smaguma pakāpi, kā arī noteikt vazoreaktivitāti plaušu artērijās. Pirms procedūras pacients paraksta informētās piekrišanas veidlapu (3. pielikums). Procedūra ir samērā droša: mirstība ir 0,05 %, komplikāciju biežums – 1,1 %.

Sirds katetrizācijas veikšanai tiek lietotas divas metodes, metodes izvēle ir atkarīga no iedzimta šunta esamības starp lielo un mazo asinsrites loku:

- 1) termodilūcijas metode ar Svana–Ganca (*Swan–Ganz*) katetru (procedūras protokols 4. pielikumā) – pacientiem bez iedzimta šunta starp lielo un mazo asinsrites loku;
- 2) Fika (*Fick*) metode (procedūras protokols 5. pielikumā) – pacientiem ar iedzimtu šuntu starp lielo un mazo asinsrites loku (priekškambaru starpsienas defekts, kambaru starpsienas defekts, anomāla plaušu vēnu drenāža u. c.).

Termodilūcijas metode ar Swan–Ganz katetru

Pacientiem bez iedzimta šunta starp lielo un mazo asinsrites loku tiek izmantota termodilūcijas metode ar Swan–Ganz katetru (6. pielikums) un noteikti šādi parametri:

- labā priekškambara spiediens (RAP);
- labā kambara sistoliskais spiediens;
- labā kambara diastoliskais spiediens;
- labā kambara beigu diastoliskais spiediens (RVEDP);
- sistoliskais plaušu arteriālais spiediens (sPAS);
- diastoliskais plaušu arteriālais spiediens (dPAS);
- vidējais plaušu arteriālais spiediens (mPAP);
- plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens (PCWP);
- sirds minūtes tilpums (CO, litri/minūtē, vidēji trīs mērījumi bez > 10 % novirzes);
- sirds minūtes indekss (CI).

Pēc manipulācijas veikšanas un iepriekšminēto parametru noteikšanas tiek aprēķināta pulmonālā vaskulārā rezistence (PVR) pēc 3.1. formulas:

$$\text{PVR} = (\text{mPAP} - \text{PCWP}) / \text{CO} \quad (3.1.)$$

PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence

mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens

PCWP – plaušu kapilāru ieķīlēšanās spiediens

Procedūra tiek veikta sirds un lielo asinsvadu katetrizācijas laboratorijā ar *Siemens* angiogrāfu (8. pielikums) uz specializēta operāciju galda, pacientu novietojot guļus uz muguras. Visu procedūras laiku tiek veikta EKG monitorēšana.

Pacientam tiek veikta sedācija ar 1 ml diazepāmu 5 mg/ml, ko ievada intravenozi, iepriekš atšķaidot ar 20 ml nātrija hlorīda 0,9 % šķīdumu.

Pēc ādas apstrādes ar dezinficējošu šķīdumu tiek veikta lokālā anestēzija ar 10 ml – 20 mg/ml lidokaīna šķīdumu. Punkcijas vieta un procedūras lauks tiek norobežoti ar sterilu pārklāju. Punktē *v. femoralis*, ievada ievadslūžu, caur to virza Swan–Ganz katetru.

Swan–Ganz katetrs ir četru lūmenu katetrs. Viens no tiem ir savienots ar katetra distālo portu, kas ļauj mērīt spiedienu plaušu artērijās. Katetra galā ir balons; tam esot uzpūstam, tiek izmērīts plaušu artērijas ķīlēšanās spiediens. Otrs lūmens ir savienots ar temperatūras mērītāju, kas ir novietots proksimāli no katetra gala un tiek izmantots sirds izsviedes noteikšanai ar termodilūcijas metodi. Trešais lūmens ir savienots ar portu, kas ir izvietots 15 cm attālumā no katetra gala. Tas tiek izmantots labā priekškambara spiediena mērīšanai, kā arī šķīdumu un medicīnisko preparātu infūzijai. Ceturtais lūmens tiek izmantots balona papildīšanai ar gaisu.

Caur ievadslūžu ievada *Swan–Ganz* katetru un rentgena kontrolē virza to aptuveni 15 cm līdz ievadslūžas izejai femorālajā vēnā. Pēc tam balons tiek uzpūsts, tajā ievadot aptuveni 1,5 cm³ gaisa; katetru lēni virza uz priekšu līdz labajam priekškambarim, kur tiek mērīts labā priekškambara spiediens, tālāk katetrs tiek virzīts uz labo kambari, kur tiek veikti un dokumentēti mērījumi. Tālāk ar vadītājstīgas palīdzību katetrs tiek ievadīts plaušu artērijā, kur tiek veikti plaušu artērijas spiediena mērījumi, termodilūcijas un vazoreaktivitātes testi. Procedūru noslēdzot, tiek mērīts plaušu kapilāru ieķīlēšanās spiediens – katetru virzot plaušu artērijas distālajā zarā.

Tiek atlaists balons, un katetrs tiek evakuēts. Tālāk evakuē ievadslūžu un veic manuālu femorālās vēnas kompresiju līdz hemostāzes nodrošināšanai.

Procedūras laikā veic vazoreaktivitātes testu visiem pacientiem ar idiopātisku PAH, iedzimtu PAH un PAH, asociētu ar anoreksigēnu lietošanu, lai atlasītu tos pacientus, kam ir sagaidāma klīniskā efektivitāte no ilgtermiņa terapijas ar kalcija kanālu blokatoriem.

Vazoreaktivitātes testu veic ar adenoziņu. Pozitīva atbilde ir definēta kā mPAP samazinājums par vismaz 10 mmHg, lai sasniegtu absolūto rādītāju mPAP < 40 mmHg ar palielinātu vai neizmainītu CO.

Fick metode

Pacientiem ar iedzimtu šuntu starp lielo un mazo asinsrites loku (priekškambaru starpsienas defekts, kambaru starpsienas defekts, anomāla plaušu vēnu drenāža u. c.) tika izmantota *Fick* metode, lietojot multifunkcionālo katetru (*multipurpose catheter*, 7. pielikums), un noteikti šādi parametri:

- labā priekškambara spiediens (RAP);
- labā kambara sistoliskais spiediens;
- labā kambara diastoliskais spiediens;
- labā kambara beigu diastoliskais spiediens (RVEDP);
- sistoliskais plaušu arteriālais spiediens (sPAS);
- diastoliskais plaušu arteriālais spiediens (dPAS);
- vidējais plaušu arteriālais spiediens (mPAP);
- skābekļa saturācija un hemoglobīna līmenis apakšējā dobajā vēnā;
- skābekļa saturācija un hemoglobīna līmenis augšējā dobajā vēnā;
- skābekļa saturācija un hemoglobīna līmenis plaušu artērijā;
- skābekļa saturācija un hemoglobīna līmenis femorālajā artērijā.

Pēc manipulācijas veikšanas un iepriekšminēto parametru noteikšanas tiek aprēķināts sirds minūtes tipums (CO) pēc 3.2. formulas:

$$CO = SP / AVSS \text{ (3.2.)}$$

SP – skābekļa patēriņš jeb starpība starp ieelpotu un izelpotu O₂

AVSS – arteriovenozā skābekļa starpība jeb starpība starp skābekļa koncentrāciju arteriālajās asinīs (CaO₂) un skābekļa koncentrāciju venozajās asinīs (CvO₂)

Procedūras sākuma gaita un femorālās pieejas izveide ir analoga termodilūcijas metodei ar *Swan–Ganz* katetru. Caur ievadslūžu rentgenkontrolē tiek ievadīts multifunkcionāls katetrs. No apakšējās dobās vēnas diafragmas līmenī tiek ņemts pirmais oksimetrijas paraugs. Tālāk nepārtrauktā rentgena kontrolē katetrs tiek virzīts uz labo priekškambari, kur tiek veikti spiediena mērījumi. Ar vadītājstīgas palīdzību katetrs tiek virzīts uz augšējo dobo vēnu, no kurienes tiek iegūts otrs oksimetrijas paraugs. Tālāk katetrs tiek ievietots labajā kambarī, kur tiek veikti spiediena mērījumi. Virzot katetru cauri pulmonālajai vārstulei, tiek veikti spiediena mērījumi plaušu artērijā un tiek iegūts trešais oksimetrijas paraugs. Katetrs un ievadslūža tiek evakuēti, un tiek nodrošināta hemostāze.

Oksimetrijas dati tiek analizēti uz vietas, invazīvajā laboratorijā, izmantojot *Osmetech OPTI™ CCA–TS* asins gāzu analizatoru (9. pielikums).

3.4.2. Sešu minūšu iešanas tests

Funkcionālā stāvokļa novērtēšanā visiem pacientiem tiek veikts 6 minūšu iešanas tests atbilstīgi Amerikas Torakālās medicīnas speciālistu biedrības vadlīnijām (*ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories*, 2002).

Tests tiek veikts 30 m garā distancē. Pēc 6 minūšu iešanas tiek aprēķināts noietais attālums un noteikta funkcionālā klase. Pirms un pēc testa tiek veikta oksimetrija ar perifēro oksimetru, izmērīts arteriālais asinsspiediens un sirdsdarbības frekvence. Testa protokolu sk. 10. pielikumā.

Tests tiek veikts pirmreizējiem pacientiem ar apstiprinātu PAH un HTEPH, kā arī terapijas efektivitātes un funkcionālā stāvokļa kontrolei.

3.5. Analogu pētījumu identifikācija

Lai analizētu šajā pētījumā iegūtos datus Eiropas kontekstā un izvērtētu potenciālās nākotnes sadarbības iespējas starp PH centriem un reģistriem Eiropā, kā arī lai gūtu izpratni par pašreizējo PH reģistru stāvokli šajā reģionā, tika veikts sistemātisks publicētās literatūras apskats ar mērķi identificēt prospektīvus, uz pieaugušo PH reģistru datiem Eiropā balstītus pētījumus, kuros tika iekļauti pacienti ar PH, PAH vai HTEPH, kā arī tika norādīts reģistra dizains, pacientu hemodinamiskie rādītāji un dzīvildze.

Sistemātiska literatūras atlase tika veikta 2017. gada 8. jūlijā, izmantojot *PubMed* datubāzi un šādu meklēšanas frāzi: “(“*pulmonary hypertension*” OR “*pulmonary arterial hypertension*” OR “*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*”) AND (“*registry*” OR “*cohort*”) NOT (“*pediatric*”) [All Fields]”. Laika atlases kritērijos tika izvēlēti tie darbi, kas publicēti laika posmā starp 2000. gada janvāri un 2017. gada jūliju. Šādiem atlases kritērijiem atbilda 1615 publikāciju. Šajā darbā analizētie pētījumi tika atlasīti manuāli, apskatot publikācijas, lai identificētu prospektīvus reģistru pētījumus, kas aprakstīja iepriekšminētās populācijas, atbilda iepriekšminētajiem kritērijiem un bija publicēti angļu valodā. Pētījumi, kuros bija iekļauts mazāk par 100 PH pacientiem, netika analizēti. Gadījumos, kad vairāki līdzīgi pētījumi aprakstīja vienu un to pašu PH grupu un bija balstīti uz viena un tā paša reģistra datiem, tika izvēlēts pētījums ar lielāko pacientu kohortu.

Reģistru analīzē tika iekļauti trīs Orphanet ziņojumā minētie PH reģistri (Humbert et al., 2006; Escribano–Subías et al., 2016; Escribano–Subías et al., 2012; Radegran et al., 2016), kā arī desmit prospektīvi reģistru pētījumi, kas atbilda iekļaušanas kritērijiem (Olsson et al., 2013; Hoeper et al., 2013; Delcroix et al., 2016; Baptista et al., 2013; Korsholm et al., 2015; Mueller–Mottet et al., 2015; Gall et al., 2017; Hurdman et al., 2012; Ling et al., 2012; Cannon et al., 2016). Viens pētījums (157 pacienti ar PAH un 82 inoperabli HTEPH pacienti) tika izslēgts no tālākas analīzes, jo tas pārsvarā koncentrējās uz priekškambaru fibrilācijas vai priekškambaru undulācijas klātbūtni un tās iespaidu uz pacientu dzīvildzi (Olsson et al., 2013).

Kopējā analīzē tika iekļauti arī šā promocijas darba gaitā iegūtie dati, kuri ir aplūkoti rezultātu sadaļā un nepilnā formā ir tikuši publicēti iepriekš (Skride 2016a; Skride et al., 2016b; Skride et al., 2017).

3.6. Datu statistiskā apstrāde

Pētījuma dati tika apstrādāti ar programmu *IBM SPSS Statistics 23.0* (IBM Corp., Armonk, NY, ASV), *MedCalc 14.8* (MedCalc Software bvba, Beļģija) un *Microsoft Excel 2016* (Microsoft, Redmond, WA, ASV).

Datu analīzei tika lietotas šādas aprakstošās un analītiskās statistikas metodes:

- datu normālsadalījums tika pārbaudīts ar Kolgomorova–Smirnova vienas izlases testu. Ja datu izlases izkliede atbilda normālsadalījumam, tad tie tika attēloti kā vidējā vērtība un standartnovirze (SD). Pretējā gadījumā dati attēloti kā mediāna un starpkvartiļu amplitūda (IQR);
- parametriem, kuri atbilda normālsadalījumam, vidējās vērtības starp divām atsevišķām pacientu grupām tika salīdzinātas, izmantojot Stjūdenta testu jeb *t*-testu;
- parametriem, kuru vērtības neatbilda normālsadalījumam (pacientu vecums, B tipa nātrijurētiskā peptīda līmenis plazmā, plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens un pulmonālā vaskulārā rezistence), datu sadalījuma atšķirības starp divām atsevišķām pacientu grupām tika salīdzinātas, izmantojot Manna–Vitnija *U*-testu;
- salīdzinot kategorisku parametru (dzimums) sadalījuma atšķirības starp divām atsevišķām pacientu grupām, tika izmantots hī kvadrāta tests vai Fišera tests, ja pacientu skaits kādā no grupām bija mazāks par 5;
- parametriem, kuri atbilda normālsadalījumam, vidējās vērtības starp 3 un vairāk atsevišķām pacientu grupām tika salīdzinātas, izmantojot viena parametra ANOVA testu un Bonferroni *post hoc* testu;
- parametriem, kuru vērtības neatbilda normālsadalījumam, datu sadalījuma atšķirības starp 3 un vairāk atsevišķām pacientu grupām tika salīdzinātas, izmantojot Kruskala–Valisa *H*-testu;
- pacientu dzīvildzes analīze tika veikta, izmantojot Kaplana–Meijera metodi ar *log-rank* testu, lai noteiktu statistiski nozīmīgas atšķirības dzīvildzē starp divām vai vairākām atsevišķām pacientu grupām;
- mirstības draudu attiecības (*hazard ratio*) noteikšanai atsevišķiem parametriem tika izmantota vienparametra Koksas regresijas analīze, draudu attiecības vizuālai atainošanai tika zīmētas Foresta līknes;
- divi lielumi tika uzskatīti par statistiski nozīmīgi atšķirīgiem, ja starpības ticamības līmenis starp tiem bija lielāks nekā 95 % ($p < 0,05$).

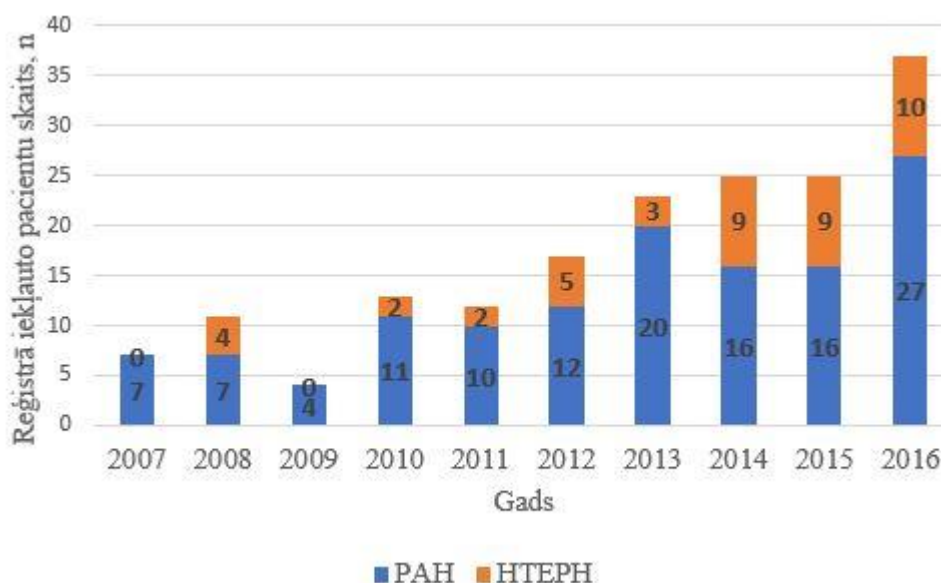
Lai atklātu neatkarīgus mirstības riska faktorus abās pacientu grupās, parametri, kuri vienparametra Koksas regresijas analīzē uzrādīja p vērtību $< 0,2$, tika iekļauti daudzparametru regresijas analīzē.

4. REZULTĀTI

Pētījuma laikā, posmā no 2007. gada līdz 2016. gadam, PSKUS plaušu hipertensijas kabinetā tika konsultēti un izvērtēti 1239 pacienti ar aizdomām par pulmonālu hipertensiju. Sirds katetrizācija tika veikta 683 pacientiem. Veicot procedūru, pulmonālā hipertensija tika apstiprināta 503 pacientiem, no kuriem šā pētījuma iekļaušanas kritērijiem atbilda 174 pacienti.

Uzsākot pētījumu, 2007. un 2008. gadā tika reģistrēti 7 pacienti ar PAH diagnozi, 2009. gadā – 4. Kopš 2010. gada jaunreģistrēto pacientu ar PAH diagnozi skaits katru gadu pārsniedz 10; 2013. gadā tika reģistrēti jau 20 pacienti; 2014. un 2015. gadā – 16 pacienti, savukārt 2016. gadā tika reģistrēts vislielākais pacientu skaits – 27. Pirmie pacienti ar HTEPH reģistrā tika iekļauti 2008. gadā (n = 4). Laika periodā no 2010. gada līdz 2013. gadam jaundiagnosticēto HTEPH gadījumu skaits bija samērā zems: no diviem līdz pieciem pacientiem gadā. 2014. gadā jaunreģistrēto HTEPH pacientu skaits būtiski pieauga (n = 9), šābrīža maksimumu sasniedzot 2016. gadā (n = 10).

Katru gadu jaundiagnosticēto PAH un HTEPH pacientu skaitu sk. 4.1. attēlā.



4.1. att. Pētījumā iekļauto pacientu skaits pa gadiem

PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija

Pētījumā iekļauto pacientu skaits ar katru gadu pieaug. Pacientu skaits PAH grupā katru gadu ievērojami pārsniedz HTEPH reģistrēto pacientu skaitu, tomēr pēdējos gados, uzlabojoties slimības atpazīstamībai, arī HTEPH tiek diagnosticēta biežāk.

Pētījumā iekļautajiem PAH pacientiem tika noteikta attiecīgā PAH apakšgrupa, atbilstīgi PVO PH grupu klasifikācijai. Katru gadu jaundiagnosticēto PAH katras apakšgrupas pacientu skaitu sk. 4.1. tabulā.

Pētījumā iekļauto pacientu skaits PAH apakšgrupās pa gadiem

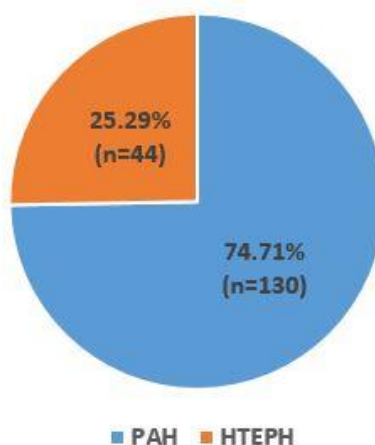
PAH apakšgrupa	Pacientu skaits	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
IPAH	53	3	3	1	2	2	1	12	9	5	15
PAH-CTD	23	2	0	1	4	1	4	4	2	2	3
PAH-CHD	49	2	4	2	5	7	7	4	4	8	6
PoPH	4	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
cits PAH	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm, PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām, PoPH – portopulmonāla hipertensija

Ievērojot pētījumā iekļauto pacientu skaitu, tika aprēķināta PAH un HTEPH incidence un prevalence. Zemākā noteiktā PAH (*low estimated*) incidence 2016. gadā Latvijā bija 13,7 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju; prevalence uz 2016. gada decembri – 45,7 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju (MI). Aprēķinos ir izmantoti Latvijas Centrālās statistikas pārvaldes dati par iedzīvotāju skaitu 2016. gada beigās (1,97 miljoni pastāvīgo iedzīvotāju). Zemākā noteiktā HTEPH incidence 2016. gada decembrī bija 5,1 gadījums/MI, prevalence – 15,7 gadījumi/MI.

4.1. Pētījumā iekļauto pacientu apakšgrupu sadalījums

No 174 pētījumā iekļautajiem pacientiem 75 % pacientu tika diagnosticēta PAH (n = 130) un 25 % – HTEPH (n = 44). Pacientu sadalījumu sk. 4.2. attēlā.



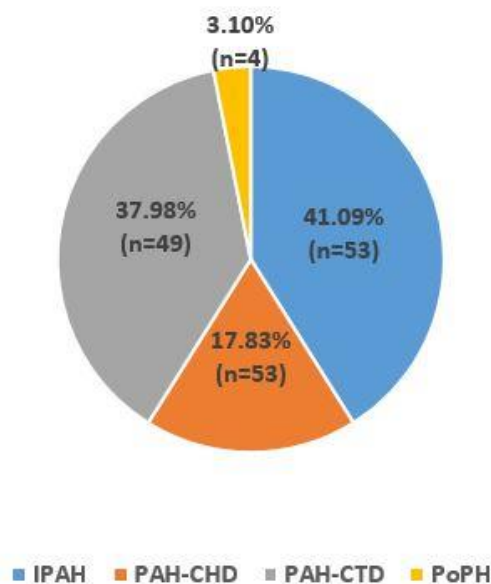
4.2. att. PAH un HTEPH pacientu sadalījums

PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija

Pacientiem ar PAH biežāk sastopamās apakšgrupas bija:

- 1) idiopātiska PAH – IPAH, n = 53;
- 2) PAH saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām – PAH-CHD, n = 23;
- 3) PAH saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm – PAH-CTD, n = 49;
- 4) PAH saistībā ar portālo hipertensiju – PoPH, n = 4;

Pacientu sadalījumu PAH apakšgrupās sk. 4.3. attēlā.



4.3. att. PAH apakšgrupu sadalījums

IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija,
PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm,
PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām,
PoPH – portopulmonāla hipertensija

4.2. PAH un HTEPH pacientu pamatdatu raksturojums diagnozes noteikšanas brīdī

Pētījumā kā svarīgākie rādītāji, kuri tika izmantoti datu analīzei, bija pacienta dzimums, vecums, ķermeņa masas indekss, BNP, funkcionālās spējas atbilstīgi 6 minūšu iešanas testam un NYHA funkcionālajai grupai, kā arī hemodinamiskie rādītāji.

Pacientu pamatdati – vecums, dzimums, hemodinamiskie rādītāji, funkcionālā klase, parametru raksturojums PAH un HTEPH grupā diagnozes noteikšanas brīdī – ir parādīti 4.2. tabulā.

PAH un HTEPH pacientu raksturojošie parametri diagnozes noteikšanas brīdī

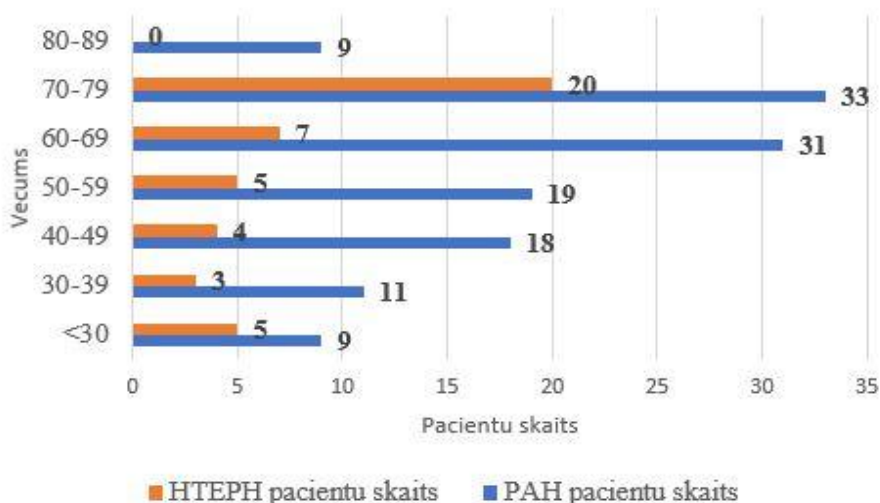
Parametrs	PAH	HTEPH	p vērtība
Pacienti, n (%)	130 (75)	44 (25)	—
Sievietes, n (%)	95 (73)	27 (61)	0,142
Vecums (mediāna), gadi (IQR)	65 (47–71)	67 (47–73)	0,715
ĶMI, kg/m²	28,1 ± 7,5	28,5 ± 7,3	0,736
BNP, pg/ml (IQR)	204 (98–413)	340 (181–756)	0,044
6MIT, m	322 ± 122	274 ± 111	0,106
NYHA FK, n (%)			
I	2 (2)	0 (0)	0,123
II	34 (26)	7 (16)	
III	85 (65)	33 (75)	
IV	7 (7)	4 (9)	
Hemodinamika			
LKSS, mmHg	71 ± 23	79 ± 19	0,051
RAP, mmHg	11 ± 7	13 ± 8	0,104
mPAP, mmHg	49 ± 18	51 ± 15	0,482
PCWP, mmHg (IQR)	14 (9–15)	12 (8–15)	0,449
PVR, WU (IQR)	6,6 (4,4–10,9)	10,3 (6,9–13,8)	0,003
CO, l/min	4,6 ± 1,4	4,0 ± 1,1	0,023
CI, l/min/m²	2,47 ± 0,73	1,93 ± 0,74	< 0,001

Parametru vērtības katrā pacientu apakšgrupā, kur tas ir iespējams, ir attēlotas kā vidējā vērtība ± standartdeviācija (SD) vai mediāna un starpkvartiļu amplitūda (IQR).

BNP – B tipa nātrijurētiskais peptīds, CI – sirds minūtes indekss, CO – sirds minūtes tilpums, HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija, ĶMI – ķermeņa masas indekss, NYHA FK – funkcionālā klase pēc Ņujorkas sirds asociācijas, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests, LKSS – labā kambara sistoliskais spiediens, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, RAP – spiediens labajā priekškambarī, mPAP – vidējais spiediens plaušu artērijā, PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, WU – Vuda vienības, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests

4.2.1. Pacientu vecums

Visbiežāk PAH diagnoze tika noteikta pacientiem 60–79 gadu vecumā (šajā vecuma diapazonā bija 49 % no kopējās PAH pacientu apakšgrupas); HTEPH diagnoze tika noteikta 70–79 gadu vecumā (šajā vecuma diapazonā bija 46 % no kopējās HTEPH pacientu apakšgrupas).



4.4. att. Pētījumā iekļauto pacientu vecuma struktūra

PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija

Rezultātā vecuma mediāna PAH un HTEPH grupās bija līdzīga: PAH grupā tā bija 65 gadi, starpkvartīļu intervāls (IQR) – 47–71 gads, HTEPH grupā – 67 gadi, IQR – 47–73 gadi, $p = 0,715$.

4.2.2. Pacientu svars

65 % PAH pacientu un 61 % HTEPH pacientu diagnozes brīdī tika novērots liekais svars ($\text{KMI} \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$), kas novirzīja attiecīgās pacientu grupas vidējās KMI vērtības virs normālajām ($18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$): vidējais KMI PAH grupā bija $28,1 \pm 7,5 \text{ kg/m}^2$, HTEPH grupā – $28,5 \pm 7,3 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,736$. Vien 7 % PAH pacientu un 5 % HTEPH pacientu diagnozes brīdī bija nepietiekams svars ($\text{KMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$).

4.2.3. Pacientu dzimums

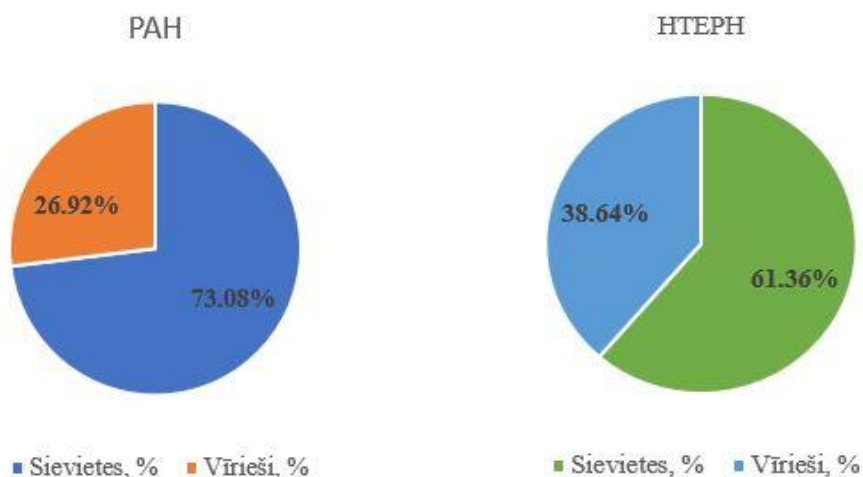
Gan PAH, gan HTEPH grupā sieviešu bija vairāk nekā vīriešu, attiecīgi veidojot 73 % un 61 % no kopējā pacientu skaita grupā, tomēr statistiski nozīmīgas atšķirības dzimumu sadalījumā starp abām grupām netika novērotas ($p = 0,142$). Pacientu sadalījumu pēc dzimuma PAH un HTEPH apakšgrupās sk. 4.3. tabulā un 4.5. attēlā.

4.3. tabula

Sieviešu un vīriešu īpatsvars pētījumā iekļauto pacientu vidū

Apakšgrupa	Kopējais pacientu skaits grupā, n	Sieviešu skaits grupā, n (%)	Sieviešu un vīriešu attiecība
PAH	130	95 (73)	2,7 : 1
HTEPH	44	27 (61)	1,6 : 1

HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija

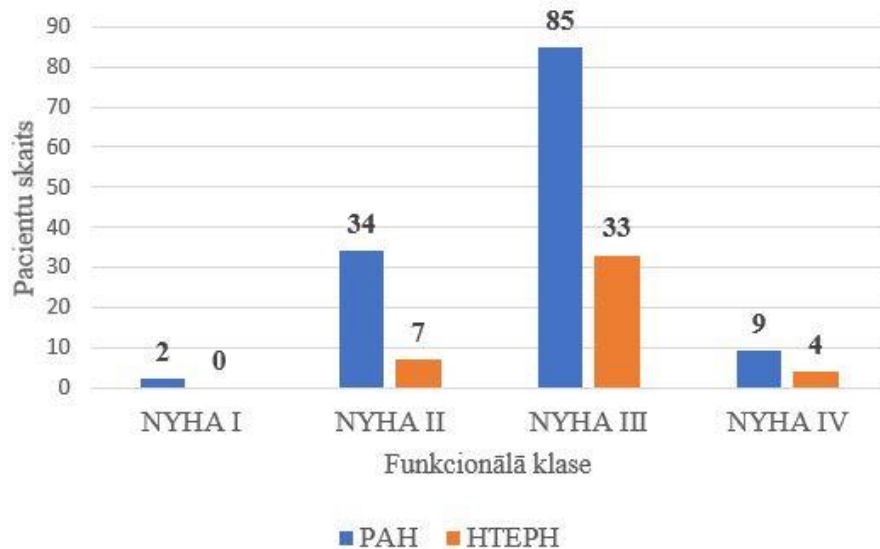


4.5. att. Pētījumā iekļauto pacientu dzimuma struktūra

PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija

4.2.4. Pacientu funkcionālās klases raksturojums

Abu grupu pacienti diagnozes brīdī bija ar izteiktu sirds mazspējas simptomātiku, jo mazākā pacientu daļa abās grupās bija I vai II NYHA funkcionālajā klasē: PAH grupā – 28 % pacientu, HTEPH – 16 %. Salīdzinot pacientu sadalījumu pēc NYHA FK, HTEPH grupā lielāka pacientu daļa (84 %) bija klasificējama ar III vai IV NYHA FK, salīdzinot ar PAH grupu (72 %). Tomēr starp abām pacientu grupām netika novērota statistiski ticama atšķirība proporcionālā sadalījuma ziņā pēc NYHA FK, $p = 0,123$. Pacientu sadalījumu pēc NYHA funkcionālās klases sk. 4.6. attēlā.



4.6. att. Pētījumā iekļauto pacientu raksturojums atbilstīgi NYHA funkcionālajai klasei

HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija,
 NYHA FK – funkcionālā klase pēc Ņujorkas sirds asociācijas, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija

Līdzīga aina parādījās sešu minūšu iešanas testa rezultātos, kur HTEPH grupai caurmērā bija zemāka noietā distance (vidēji 322 ± 122 m), salīdzinot ar PAH grupu (274 ± 111 m), tomēr nesasniedzot statistisku nozīmīgumu ($p = 0,106$).

HTEPH grupas pacientiem tika novēroti ievērojami lielāki sirds mazspējas marķiera BNP rādītāji – tā mediāna bija 340 pg/ml, salīdzinot ar 204 pg/ml PAH grupā, $p = 0,044$.

4.2.5. Pacientu sadalījums pēc PH grupas un NYHA funkcionālās klases

Lai izpētītu NYHA funkcionālās klases ietekmi uz sešu minūšu iešanas testa rezultātiem un pacientu hemodinamiskajiem rādītājiem abās pacientu grupās, PAH un HTEPH pacienti tika iedalīti trīs apakšgrupās atkarībā no to NYHA funkcionālās klases diagnozes noteikšanas brīdī. Tā kā pacienti ar I NYHA FK bija ļoti mazā skaitā, analīzes mērķiem šie pacienti tikai pievienoti II NYHA FK grupai, izveidojot vienu kopēju I–II NYHA FK grupu. Atsevišķi tika izdalīti pacienti ar III un IV NYHA FK. Parametru vērtības PAH un HTEPH grupu un NYHA FK apakšgrupu pacientiem ir parādītas 4.4. un 4.5. tabulā.

PAH pacientu hemodinamiskie rādītāji atkarībā no NYHA funkcionālās klases

Rādītājs	PAH/NYHA klase			p vērtība
	I–II	III	IV	
6MIT, m	425 ± 128	307 ± 77	108 ± 63	< 0,001
LKSS, mmHg	72 ± 25	71 ± 23	69 ± 7	0,967
RAP, mmHg	12 ± 6	11 ± 6	16 ± 10	0,063
mPAP, mmHG	46 ± 17	49 ± 17	60 ± 21	0,125
PCWP, mmHg (IQR)	14 (10–15)	13 (8–15)	15 (10–15)	0,33
PVR, WU (IQR)	6,6 (4,6–10,9)	6,5 (4,2–9,0)	13,4 (7,3–15,8)	0,174
CO, l/min	4,7 ± 1,8	4,6 ± 1,3	3,1 ± 1,0	0,043
CI, l/min/m ²	2,61 ± 0,98	2,48 ± 0,56	1,65 ± 0,37	0,012

CI – sirds minūtes indekss, CO – sirds minūtes tilpums, LKSS – labā kambara sistoliskais spiediens, mPAP – vidējais spiediens plaušu artērijā, PAH/NYHA – pulmonālas arteriālas hipertensijas Ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase, PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, RAP – spiediens labajā priekškambarī, WU – Vuda vienības, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests

HTEPH pacientu hemodinamiskie rādītāji atkarībā no NYHA funkcionālās klases

Rādītājs	HTEPH/NYHA klase			p vērtība
	I–II	III	IV	
6MIT, m	429 ± 98	275 ± 90	109 ± 54	0,008
LKSS, mmHg	69 ± 25	81 ± 17	79 ± 23	0,434
RAP, mmHg	9 ± 3	14 ± 8	20 ± 11	0,115
mPAP, mmHG	38 ± 11	52 ± 14	62 ± 4	0,011
PCWP, mmHg (IQR)	8 (6–15)	13 (8–15)	15 (7,5–15)	0,431
PVR, WU (IQR)	5,9 (7,8–13,8)	11,1 (7,8–13,8)	9,3 (8,6–9,3)	0,033
CO, l/min	4,6 ± 0,9	3,8 ± 1,1	4,7 ± 1,4	0,113
CI, l/min/m ²	1,95 ± 0,96	1,90 ± 0,73	2,22 ± 0,42	0,783

CO – sirds minūtes tilpums, CI – sirds minūtes indekss, LKSS – labā kambara sistoliskais spiediens, mPAP – vidējais spiediens plaušu artērijā, PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, RAP – spiediens labajā priekškambarī, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests

PAH pacientu grupā statistiski nozīmīgas atšķirības starp pacientiem ar dažādām NYHA FK tika novērotas vidējiem 6MIT rezultātiem, kā arī CO un CI vidējām vērtībām (p vērtības attiecīgi – < 0,001, 0,043 un 0,012). Veicot iepriekšminēto parametru *post hoc* analīzi pēc

Bonferroni metodes, tika konstatēts, ka 6MIT rezultāti statistiski nozīmīgi atšķīrās visās trijās apakšgrupās ($p < 0,001$), savukārt CO un CI rezultāti atšķīrās tikai starp I–II FK un IV FK, kā arī III FK un IV FK (CO p attiecīgi – 0,046 un 0,048; CI p attiecīgi – 0,009 un 0,021). Pārējiem parametriem statistiski nozīmīgas atšķirības starp trijām NYHA FK apakšgrupām netika novērotas.

HTEPH pacientu grupā statistiski nozīmīgas atšķirības starp pacientiem ar dažādām NYHA FK tika novērotas 6MIT rezultātiem, vidējam spiedienam plaušu artērijā (mPAP), kā arī PVR vērtībām (p vērtības attiecīgi – 0,008, 0,011 un 0,033). Veicot 6MIT un mPAP *post hoc* analīzi pēc Bonferroni metodes, atklājās, ka 6MIT rezultāti statistiski nozīmīgi atšķīrās tikai starp I–II FK un IV FK, $p = 0,006$, savukārt mPAP statistiski nozīmīga atšķirība bija novērojama starp I–II FK un III FK, kā arī I–II FK un IV FK (p attiecīgi – 0,035 un 0,018). Analizējot LKSS, RAP, PCWP, kā arī CO un CI vērtības, statistiski nozīmīgas atšķirības starp trijām NYHA FK apakšgrupām netika novērotas.

4.3. PAH apakšgrupu raksturojums

Svarīgāko slimības raksturojošo parametru vērtības PAH apakšgrupu pacientiem diagnozes noteikšanas brīdī ir parādītas 4.6. tabulā.

4.6. tabula

PAH apakšgrupu pacientu raksturojošie parametri diagnozes noteikšanas brīdī

Parametrs	PAH			
	IPAH	PAH-CTD	PAH-CHD	PoPH
Pacienti, n	53	23	49	4
Sievietes, n (%)	34 (64)	21 (91)*	36 (73)	3 (75)
Vecums, gadi (IQR)	68 (55–74)	65 (42–68)	55 (38–72)*	44 (39–47)*
ĶMI, kg/m ²	30,7 ± 8,2	27,9 ± 6,3	24,8 ± 5,9*	31,2 ± 5,3
BNP, pg/ml (IQR)	217 (141–408)	253 (77–520)	177 (71–235)	174 (103–817)
6MIT, m	352 ± 122	239 ± 89*	358 ± 107	298 ± 211
NYHA, n (%)				
I	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)
II	15 (28)	3 (13)	14 (29)	2 (50)
III	36 (68)	18 (78)	29 (59)	1 (25)
IV	2 (4)	2 (9)	4 (8)	1 (25)

Parametrs	PAH			
	IPAH	PAH-CTD	PAH-CHD	PoPH
Hemodinamika				
LKSS, mmHg	75 ± 18	63 ± 18*	70 ± 29	73 ± 9
RAP, mmHg	11 ± 6	11 ± 6	11 ± 7	20 ± 9*
mPAP, mmHg	48 ± 14	39 ± 11*	54 ± 22	60 ± 7
PCWP, mmHg (IQR)	14 (9–15)	13 (8–14)	–	15 (14–15)
PVR, WU (IQR)	7,9 (4,9–12,6)	5,1 (3,6–8,4)*	5,4 (3,3–17,1)	7,7 (5,2–15,9)
CO, l/min	4,3 ± 1,4	4,8 ± 1,2	4,7 ± 1,6	5,8 ± 2,5*
CI, l/min/m ²	2,31 ± 0,74	1,57 ± 0,55	2,63 ± 0,79	2,88 ± 1,02

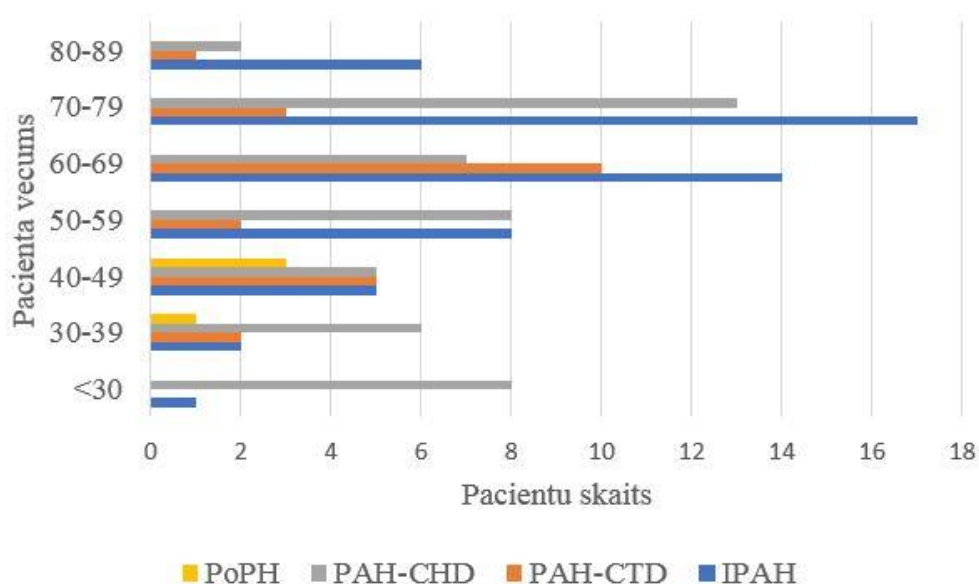
Parametru vērtības katrā pacientu apakšgrupā, kur tas ir iespējams, ir attēlotas kā vidējā vērtība ± standartdeviācija (SD) vai mediāna un starpkvartiļu amplitūda (*interquartile range*, IQR).

BNP – B tipa nātrijurētiskais peptīds, CI – sirds minūtes indekss, CO – sirds minūtes tilpums, KMI – ķermeņa masas indekss, LKSS – labā kambara sistoliskais spiediens, mPAP – vidējais spiediens plaušu artērijā, NYHA – Ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm, PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām RAP – spiediens labajā priekškambarī, PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, PoPH – pulmonāla hipertensija saistībā ar portālo hipertensiju, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, WU – Vuda vienības, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests

* $p < 0,05$, salīdzinot ar IPAH

4.3.1. Pacientu vecums

Pacientu vecuma struktūra diagnozes noteikšanas brīdī atsevišķās PAH apakšgrupās bija līdzīga PAH grupai kopumā, kur visbiežāk diagnoze tika noteikta pacientiem 60–79 gadu vecumā, izņemot nelielu ($n = 4$) PoPH pacientu apakšgrupu, kur visi pacienti bija 38–47 gadu vecumā.



4.7. att. **Vecuma struktūra pacientiem ar dažādām PAH apakšgrupām**

IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija,
 PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm,
 PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām,
 PoPH – portopulmonāla hipertensija

Aprēķinātā vecuma mediāna bija 68 gadi (IQR: 55–74) IPAH grupā, 65 gadi (IQR: 42–68) PAH-CTD grupā, 55 gadi (IQR: 38–72) PAH-CHD grupā un 44 gadi (IQR: 39–47) PoPH grupā. Novērotās atšķirības PAH-CHD un PoPH grupās bija statistiski nozīmīgas salīdzinājumā ar IPAH grupu.

4.3.2. Dzimums

Analizējot pacientu sadalījumu pēc dzimuma starp dažādām PAH apakšgrupām (sk. 4.7. tabulu), viszemākais sieviešu īpatsvars tika novērots idiopātiskas PAH apakšgrupā, kur sievietes bija 64 % no kopējā IPAH pacientu skaita, veidojot sieviešu un vīriešu attiecību 1,8 : 1. Savukārt visaugstākā sieviešu proporcija tika novērota PAH-CTD apakšgrupā, kur sievietes bija 91 % no kopējā apakšgrupas pacientu skaita, rezultējoties sieviešu un vīriešu attiecībā 10,5 : 1, kas statistiski ticami atšķīrās no attiecības IPAH apakšgrupā ($p = 0,024$).

Sieviešu un vīriešu īpatsvars pētījumā iekļauto pacientu vidū

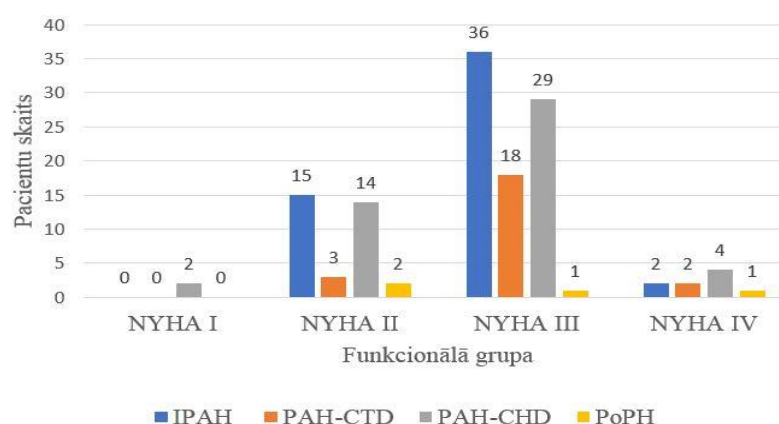
Apakšgrupa	Kopējais pacientu skaits grupā, n	Sieviešu skaits grupā, n (%)	Sieviešu un vīriešu attiecība
PAH	130	95 (73)	2,7 : 1
IPAH	53	34 (64)	1,8 : 1
PAH-CTD	23	21 (91)	10,5 : 1
PAH-CHD	49	36 (73)	2,8 : 1
PoPH	4	3 (75)	1,3 : 1

IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm, PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām, PoPH – portopulmonāla hipertensija

PAH-CHD apakšgrupā sieviešu proporcija bija 73 % no kopējā apakšgrupas pacientu skaita, veidojot sieviešu un vīriešu attiecību 2,8 : 1, kas ir lielāka par dzimumu attiecību IPAH grupā, tomēr statistiski ticama atšķirība dzimumu proporcijā starp šīm divām apakšgrupām netika novērota ($p = 0,311$). PoPH apakšgrupā trīs no četriem pacientiem (75 %) bija sievietes, veidojot sieviešu un vīriešu attiecību 3 : 1, tomēr mazā pacientu skaita dēļ šajā apakšgrupā dzimumu proporciju salīdzinājums ar IPAH apakšgrupu netika veikts.

4.3.3. Pacientu funkcionālās klases raksturojums

Lielākā daļa PAH apakšgrupu pacientu tika diagnosticēti vēlīni III un IV NYHA funkcionālajā klasē. PAH apakšgrupu pacientu sadalījumu pēc NYHA FK sk. 4.8. attēlā.



4.8. att. Pētījumā iekļauto pacientu funkcionālās klases raksturojums

IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija, NYHA – Ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase, PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm, PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām, PoPH – portopulmonāla hipertensija

4.3.4. Ar iedzimtām sirdskaitēm asociētas PAH apakšgrupas raksturojums

Pētījumā analizētās pacientu slimības raksturojošo parametru vērtības un sirdskaiteis tips PAH–CHD apakšgrupas pacientiem diagnozes noteikšanas brīdī ir attēloti 4.8. tabulā.

4.8. tabula

PAH dažādu apakšklašu pacientu raksturojošie parametri diagnozes noteikšanas brīdī

Raksturojošais parametrs	Eizenmengera sindroms (n = 11)	Nav Eizenmengera sindroma		Kopā (n = 49)
		Defekts slēgts (n = 10)	Defekts nav slēgts (n = 28)	
Sievietes	64 %	40 %	89 %	73 %
Vecums, gadi (IQR)	29 (26–49)*	58 (47–71)	67 (54–74)	55 (38–72)
ĶMI, kg/m ²	20,9 ± 5,0*	27,1 ± 6,1	25,4 ± 5,7	24,8 ± 5,9
ASD	1 (9)	5 (50)	24 (86)	30 (61)
VSD	8 (73)	4 (40)	4 (14)	16 (33)
AVSD	1 (9)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
PDA	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (2)
Vienkambara sirds	1 (9)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
NYHA I, n (%)	0 (0)	1 (10)	1 (3,5)	2 (4)
NYHA II, n (%)	1 (9)	3 (30)	10 (36)	14 (29)
NYHA III, n (%)	9 (82)	5 (50)	15 (53,5)	29 (59)
NYHA IV, n (%)	1 (9)	1 (10)	2 (7)	4 (8)
6MIT, m	341 ± 106	409 ± 112	344 ± 104	358 ± 107
Hemodinamikas rādītāji:				
LKSS, mmHg	82 ± 38	51 ± 16	73 ± 27	70 ± 29
RAP, mmHg	7 ± 4	14 ± 7	11 ± 8	11 ± 7
mPAP, mmHg	80 ± 9*	46 ± 12	47 ± 21	54 ± 22
PVR, WU (IQR)	17,9 ± 4,1*	5,7 ± 2,9	5,7 ± 5,5	8,9 ± 7,0
CO, l/min	4,7 ± 0,7	5,1 ± 2,4	4,5 ± 1,2	4,7 ± 1,6
CI, l/min/m ²	2,93 ± 0,55	2,65 ± 1,17	2,49 ± 0,56	2,63 ± 0,79

ASD – priekškambaru starpsienas defekts, AVSD – priekškambaru un kambaru starpsienas defekts, CO – sirds minūtes tilpums, CI – sirds minūtes indekss, IQR – starpkvartīļu intervāls, ĶMI – ķermeņa masas indekss, LKSS – labā kambara sistoliskais spiediens, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens, NYHA – Ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase, PDA – atvērts Botallo vads, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, RAP – labā priekškambara spiediens, VSD – kambaru starpsienas defekts, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests

* p < 0,05, salīdzinot ar pacientiem bez Eizenmengera sindroma

Pacientu vecuma mediāna diagnozes noteikšanas brīdī bija 55 gadi (amplitūda: 23–82 gadi). 11 pacientiem (23 %) PAH diagnozes brīdī jau bija attīstījies Eizenmengera sindroms (ES). Pacienti ar ES bija ievērojami jaunāki nekā pacienti bez ES: vecuma mediāna attiecīgi 29 (23–55) un 62 (23–82) gadi, $p < 0,001$.

Starp pētījumā iekļautajiem pacientiem lielākā daļa bija sievietes (73 %). Analizējot dzimumu sadalījumu starp ES un ne ES grupām, netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība dzimumu sadalījumā, $p = 0,45$. Sieviešu proporcija šajās grupās bija attiecīgi 64 % un 76 %.

Visbiežāk sastopamā sirdskaite PAH–CHD pacientiem bija priekškambaru starpsienas defekts (ASD), kas bija 61 % gadījumu. Lielākā daļa ASD un kambaru starpsienas defektu (VSD) nebija slēgti: attiecīgi 83 % ($n = 25$) un 75 % ($n = 12$). Starp pacientiem ar VSD un PAH astoņiem pacientiem (50 %) bija ES. Savukārt starp PAH pacientiem ar ASD tikai vienam pacientam (3 %) bija ES. ES apakšgrupā bija viens pacients ar priekškambaru–kambaru starpsienas defektu un viens pacients ar vienkambara sirdi.

Visās trijās apakšgrupās lielākā daļa pacientu bija III vai IV NYHA funkcionālajā klasē (attiecīgi 91 %; 60 % un 61 %), un, salīdzinot ES pacientus ar I un II NYHA apakšgrupām, netika novērota statistiski ticama atšķirība NYHA funkcionālo klašu sadalījumā – p bija attiecīgi 0,15 un 0,12.

Vidējais 6 minūšu iešanas testa (6MIT) rezultāts bija 341 ± 106 m, un netika novērota korelācija starp 6MIT rezultātu un pacienta dzimumu vai ES esamību (attiecīgi $p = 0,36$ un $p = 0,69$).

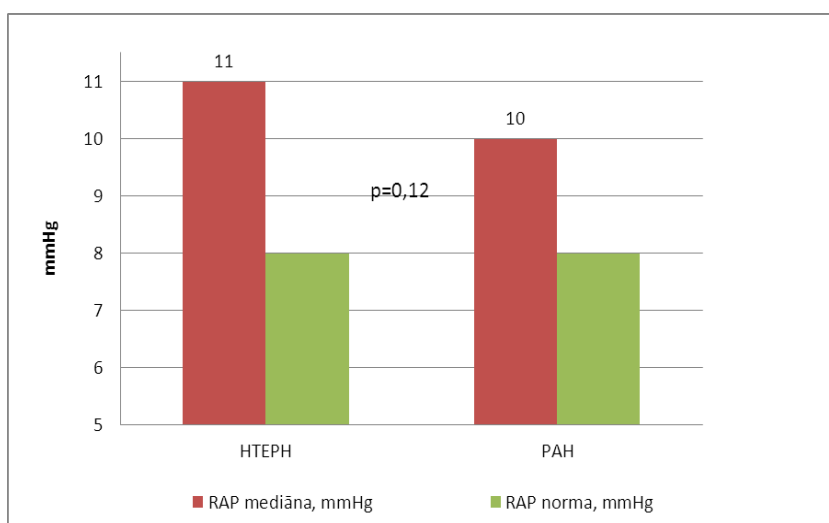
Pacientiem ar ES vidēji bija augstāks mPAP un PVR, salīdzinot ar pacientiem bez ES, – attiecīgi 80 ± 9 mmHg un $17,9 \pm 4,1$ WU pret 47 ± 19 mmHg un $5,7 \pm 4,5$ WU, p abos gadījumos – $< 0,001$.

4.4. Sirds katetrizācijas laikā noteikto hemodinamisko rādītāju novērtēšana

Sirds labo daļu katetrizācija un pirms tam veiktās transtorakālās ehokardiogrāfijas (TTE) laikā noteiktie abu grupu pacientu hemodinamiskie rādītāji, kas detalizēti aplūkoti apakšnodaļās, kopumā atklāj līdzīgu ainu: PAH un HTEPH pacientiem ir novērojams izteikti paaugstināts spiediens sirds labajās daļās un plaušu artērijās.

4.4.1. Spiediens sirds labajā priekškambarī

Spiediens sirds labajā priekškambarī (RAP), noteikts sirds labo daļu katetrizācijas laikā, bija paaugstināts (RAP normas vērtība – līdz 8 mmHg) lielākajai daļai pētījumā iekļauto pacientu: 65 % jeb 85 pacientiem ar PAH diagnozi un 68 % jeb 30 pacientiem ar HTEPH diagnozi. RAP HTEPH grupā bija 13 ± 8 mmHg, PAH grupā – 11 ± 6 mmHg; mediāna attiecīgi 11 mmHg (IQR: 8–16) un 10 mmHg (IQR: 6–15). Novērotās atšķirības starp grupām bija bez statistiskas nozīmības ($p = 0,12$; sk. 4.9. attēlu).

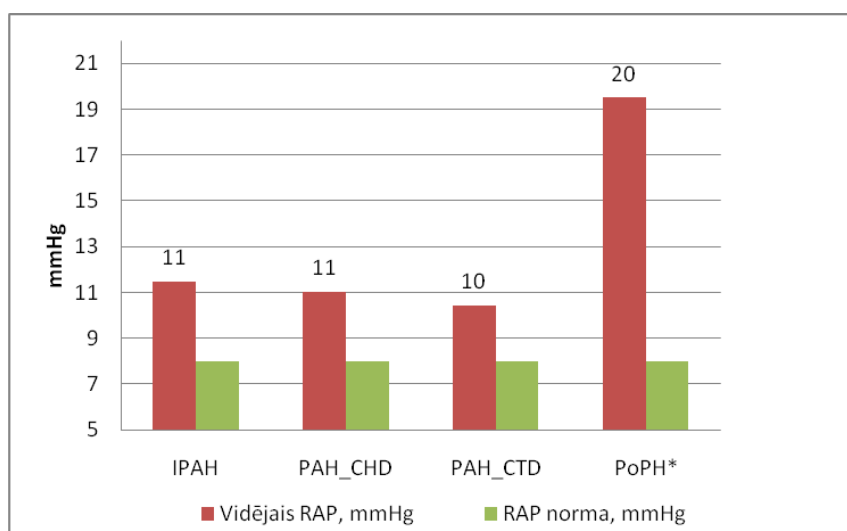


4.9. att. Spiediens sirds labajā priekškambarī pacientiem ar PAH un HTEPH

HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija, mmHg – milimetrs dzīvsudraba staba,

PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, RAP – spiediens sirds labajā priekškambarī

Līdzīga aina bija arī pacientiem starp dažādām PAH apakšgrupām (sk. 4.10. attēlā). Visizteiktākais RAP palielinājums – 20 ± 9 mmHg – bija pacientiem ar portopulmonālo hipertensiju salīdzinājumā ar 11 ± 6 mmHg IPAH grupā, 11 ± 7 mmHg pacientiem ar PAH saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm un 10 ± 6 mmHg pacientiem ar PAH saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām (novērotās atšķirības tikai pacientiem ar portopulmonālo hipertensiju, salīdzinot ar IPAH grupu, bija statistiski nozīmīgas, $p = 0,01$).



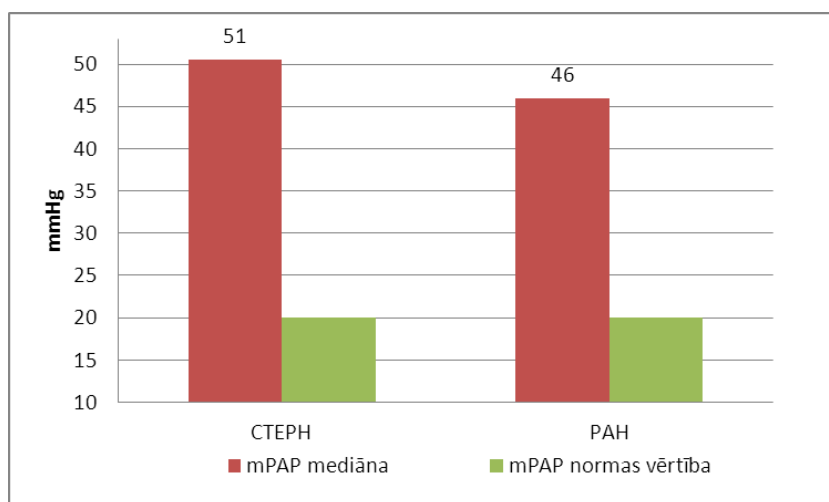
4.10. att. Spiediens sirds labajā priekškambarī pacientiem starp dažādām PAH apakšgrupām

IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija,
 PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm,
 PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām,
 PoPH – portopulmonāla hipertensija, RAP – spiediens sirds labajā priekškambarī,
 * statistiski nozīmīgs, salīdzinot ar IPAH grupu

Spiediens sirds labajā priekškambarī citās PAH apakšgrupās (pacientiem ar idiopātisku PAH, PAH saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām, PAH saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm) bija līdzvērtīgs.

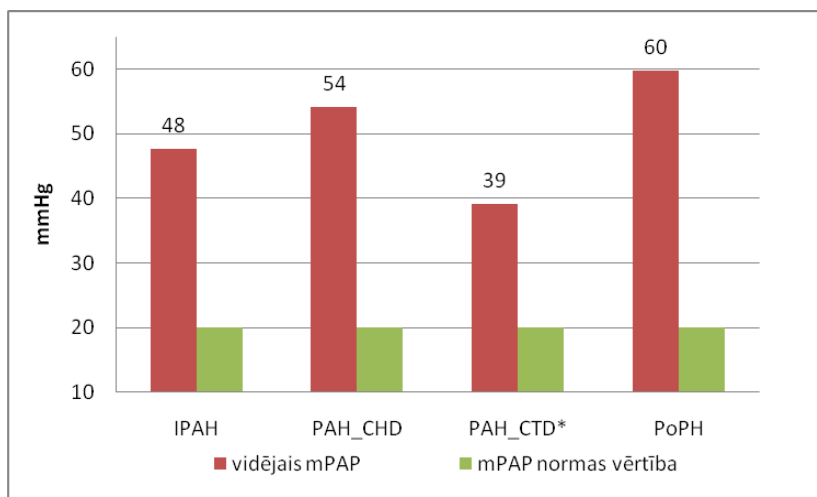
4.4.2. Vidējais plaušu artēriju spiediens

HTEPH un PAH pacientu grupās vidējais plaušu artēriju spiediens (mPAP normas vērtība – līdz 20 mmHg (Nauser et al., 2001)) bija līdzvērtīgs: 49 ± 18 mmHg PAH grupā un 51 ± 15 mmHg HTEPH grupā ($p = 0,482$). Mediāna – attiecīgi 46 mmHg (IQR: 35–58) un 51 mmHg (IQR: 41–61). Novērotās atšķirības starp grupām bija bez statistiskas nozīmības ($p = 0,482$), mPAP mediānu sk. 4.11. attēlā.



4.11. att. **Plaušu artēriju spiediens pacientiem ar PAH un HTEPH**
 mPAP – vidējais spiediens plaušu artērijā, HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija,
 PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija

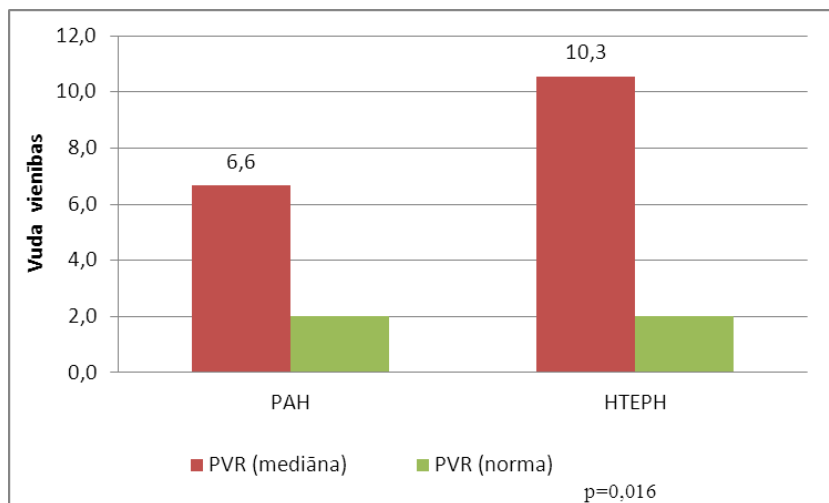
Analizējot vidējā plaušu artēriju spiediena datus pacientiem starp dažādām PAH apakšgrupām (sk. 4.12. attēlu), tika secināts, ka vidējais plaušu artēriju spiediens pacientiem ar idiopātisku PAH, PAH, asociētu ar iedzimtām sirdskaitēm, un portopulmonālo hipertensiju ir līdzvērtīgs: vidējais mPAP pa grupām bija attiecīgi 48 ± 14 mmHg, 54 ± 22 mmHg un 60 ± 7 mmHg (novērotās atšķirības starp šīm grupām bija bez statistiskas nozīmības, $p > 0,05$). Statistiski nozīmīgas atšķirības bija vērojamas tikai PAH, asociētas ar saistaudu slimībām, pacientiem (salīdzinot ar IPAH grupu), kur vidējais mPAP ir 39 ± 11 mmHg ($p = 0,011$ salīdzinājumā ar IPAH grupu).



4.12. att. **Vidējais plaušu artēriju spiediens pacientiem starp dažādām PAH apakšgrupām**
 IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija, mPAP – vidējais spiediens plaušu artērijā,
 PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm,
 PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām,
 PoPH – portopulmonāla hipertensija, * statistiski nozīmīgs salīdzinot ar IPAH

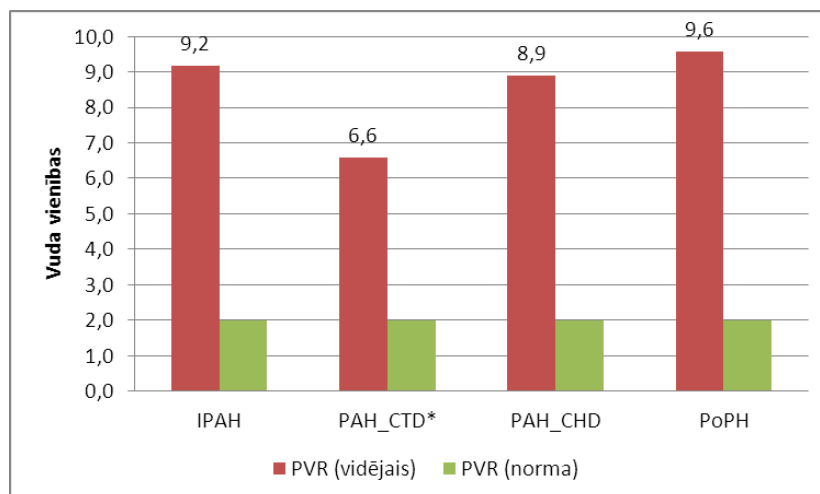
4.4.3. Pulmonālā (plaušu) vaskulārā rezistence

Izteikti paaugstināts spiediens sirds labajās daļās un plaušu artērijās pētījumā iekļautajiem pacientiem ir izskaidrojams ar palielinātu plaušu asinsvadu pretestību jeb plaušu vaskulāro rezistenci (PVR, normas vērtība – līdz 2 WU), kas HTEPH pacientiem bija ievērojami lielāka: PVR mediāna – 10,3 Vuda vienības (IQR: 6,9–13,8) salīdzinājumā ar 6,6 Vuda vienībām (IQR: 4,4–10,9) PAH grupā, $p = 0,016$ (sk. 4.13. attēlu).



4.13. att. **Plaušu vaskulārā rezistence pacientiem ar PAH un HTEPH**
HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija,
PVR – plaušu vaskulārā rezistence

PVR vērtība tika analizēta arī starp dažādu PAH apakšgrupu pacientiem (sk. 4.14. attēlu). Vidējā plaušu vaskulārā rezistence pacientiem ar idiopātisku PAH bija $9,2 \pm 4,8$ Vuda vienības, pacientiem ar PAH saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm – $8,9 \pm 7,0$ Vuda vienības un pacientiem ar portopulmonālo hipertensiju – $9,6 \pm 5,9$ Vuda vienības. Novērotās atšķirības, salīdzinot ar IPAH grupu, bija bez statistiskas nozīmības ($p > 0,05$). Statistiski nozīmīgas atšķirības pret IPAH grupu ir vērojamas tikai PAH, asociētas ar saistaudu slimībām, pacientiem, kur vidējais PVR ir $6,6 \pm 3,5$ mmHg ($p = 0,021$ salīdzinājumā ar IPAH grupu).



4.14. att. Plaušu vaskulārā rezistence pacientiem starp dažādām PAH apakšgrupām

IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija,
 PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām,
 PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm,
 PoPH – portopulmonāla hipertensija, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence,
 * p = 0,021 salīdzinājumā ar IPAH

4.4.4. Citi hemodinamiskie rādītāji

Sirds minūtes tilpuma un sirds minūtes indeksa rādītāji abās pacientu grupās bija zem normas robežas, turklāt abi šie rādītāji bija statistiski ticami zemāki HTEPH grupā: attiecīgi $4,0 \pm 1,1$ l/min un $1,93 \pm 0,74$ l/min/m² pret $4,6 \pm 1,4$ l/min un $2,47 \pm 0,73$ l/min/m² PAH grupā, p vērtība bija attiecīgi 0,023 un < 0,001.

Labā kambara sistoliskais spiediens, pēc ehokardiogrāfijas datiem, PAH un HTEPH grupā bija attiecīgi 71 ± 23 mmHg un 79 ± 19 mmHg (p = 0,051).

4.5. Pacientu dzīvildze

Vidējais pacientu novērošanas ilgums visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem (n = 174) bija 34 ± 28 mēneši, mediāna – 26 (IQR: 13–49) mēneši, no tiem:

- PAH grupā – 38 ± 30 mēneši, mediāna – 33 (IQR: 14–54) mēneši (amplitūda: 0–124 mēneši);
- HTEPH grupā – 22 ± 18 mēneši, mediāna – 18 (IQR: 8–34) mēneši (amplitūda: 0–76 mēneši).

Aplūkojot PAH apakšgrupas:

- IPAH – 34 ± 30 mēneši, mediāna – 25 (IQR: 11–46) mēneši (amplitūda: 1–124 mēneši);

- PAH-CTD – 33 ± 24 mēneši, mediāna – 30 (IQR: 13–49) mēneši (amplitūda: 1–87 mēneši);
- PAH-CHD – 49 ± 31 mēneši, mediāna – 48 (IQR: 21–68) mēneši (amplitūda: 6–118 mēneši);
- pārējās PAH apakšgrupās – 13 ± 10 mēneši, mediāna – 12 (IQR: 3–23) mēneši (amplitūda: 0–26 mēneši).

Pētījumā laikā no 174 pētījumā iekļautajiem pacientiem nomira 54 pacienti: 40 pacientu PAH grupā (17 – IPAHA, 10 – PAH-CHD, 10 – PAH-CTD, 3 – PoPH) un 14 pacientu HTEPH grupā.

Starp pētījumā iekļautajiem pacientiem vienam pacientam ar IPAHA tika veikta plaušu transplantācija un sešiem pacientiem ar HTEPH tika veikta pulmonālā endarterektomija, šie pacienti tika cenzēti.

Promocijas darbā iekļauto pacientu ($n = 174$) viena gada dzīvildze ir 86,9 %, trīs gadu dzīvildze – 70,6 % un piecu gadu – 55,6 %. Augstākie dzīvildzes rādītāji tika novēroti ar iedzimtām sirdskaitēm asociētas PAH pacientiem: viena gada dzīvildze – 98 %, trīs gadu – 90,4 %, piecu gadu – 68,6 %. Zemākie dzīvildzes rādītāji tika novēroti ar sistēmas saistaudu slimībām asociētas PAH pacientiem: 78,3 %, 67,5 % un 39,4 %. Pētījumā iekļauto pacientu dzīvildzes rādītāji ir atspoguļoti 4.9. tabulā.

4.9. tabula

Pētījumā iekļauto pacientu viena, trīs un piecu gadu dzīvildze

Diagnoze	Dzīvildze		
	1 gads	3 gadi	5 gadi
PAH	88 %	73 %	58 %
IPAHA	85,8 %	63,6 %	63,6 %
PAH-CTD	78,3 %	67,5 %	39,4 %
PAH-CHD	98 %	90,4 %	68,6 %
HTEPH	84 %	76 %	44 %
Vidēji visiem pacientiem	86,9 %	70,6 %	55,6 %

HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija, IPAHA – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm, PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām

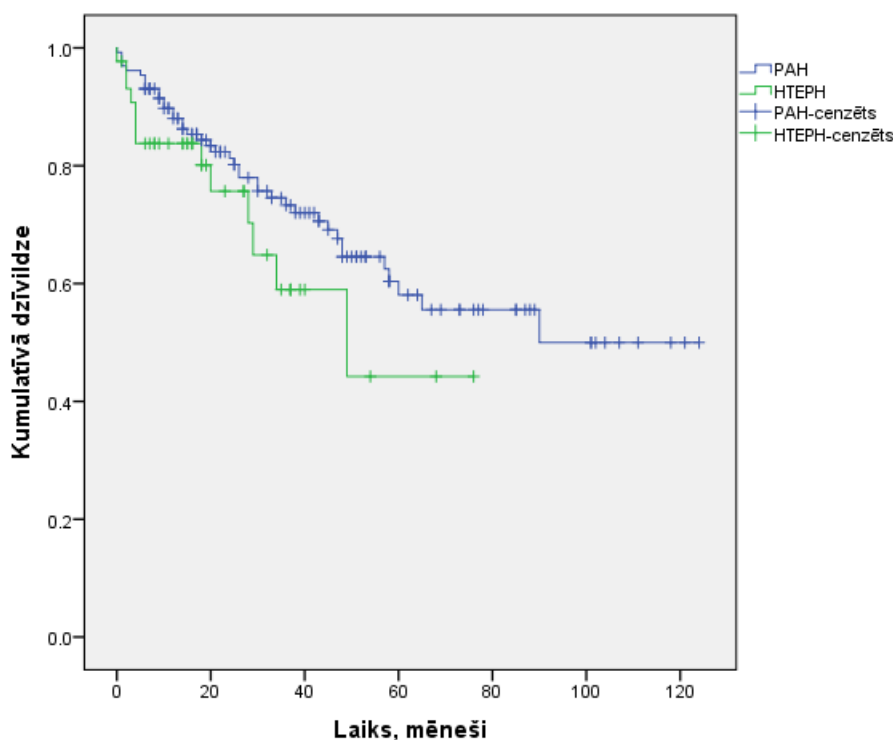
P vērtība kopējai dzīvildzei tika aprēķināta pret IPAHA pacientu grupu, un tā bija: PAH-CTD pret IPAHA – $p = 0,436$, PAH-CHD pret IPAHA – $p = 0,034$, HTEPH pret IPAHA – $p = 0,526$. Kopējā viena gada dzīvildze PAH grupā ir 88 %, HTEPH – 84 %. Trīs un piecu gadu dzīvildze PAH grupā ir 73 % un 58 %; HTEPH grupā – 76 % un 44 % ($p = 0,192$).

Aprēķinot kumulatīvo dzīvildzi pētījumā iekļautajiem pacientiem, ir jāievēro fakts, ka pirms 10 gadiem HTEPH grupā tika iekļauts maz pacientu un ievērojams skaits HTEPH pacientu tika iekļauts pēdējo gadu laikā, kas izskaidro lielu cenzēto pacientu skaitu. Turklāt to vidū 7 pacienti tika cenzēti, samazinot pētāmo HTEPH grupu vēl vairāk.

Nosakot riskam pakļauto PAH un HTEPH pacientu skaitu attiecīgā laika perioda beigās, tika aprēķināts:

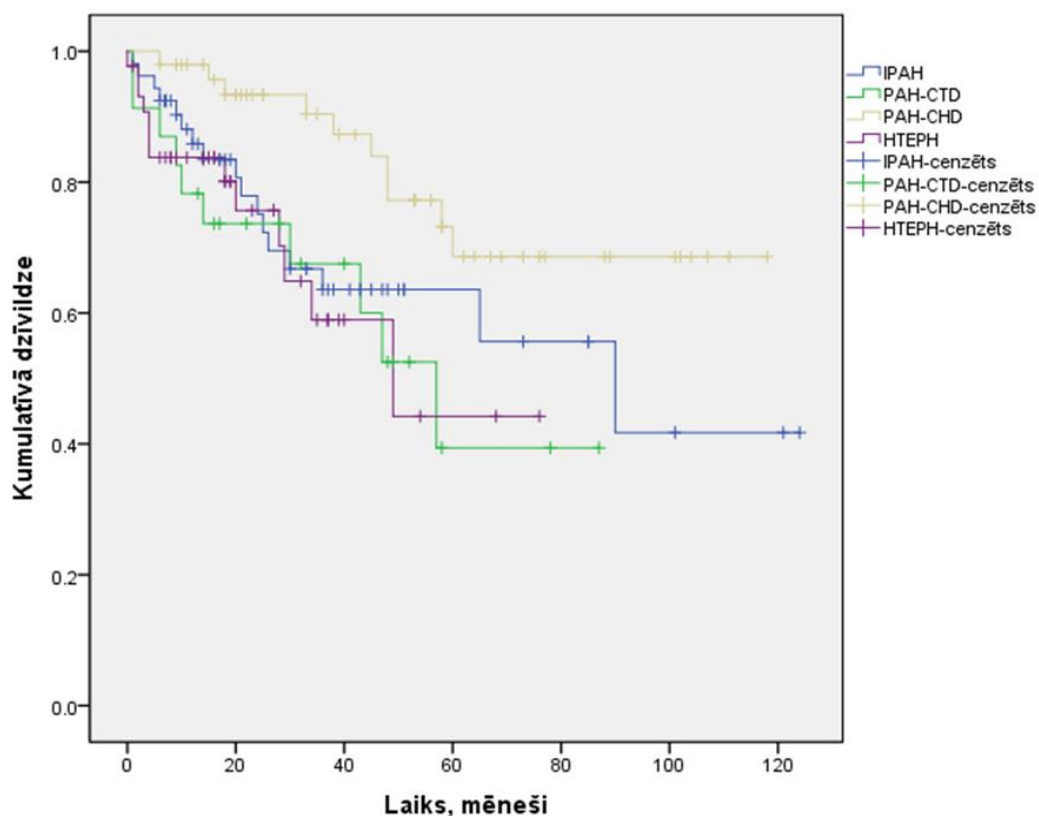
- pēc 20 mēnešiem riskam pakļautie pacienti PAH grupā ir 81, bet HTEPH grupā – 17;
- pēc 40 mēnešiem PAH grupā ir 53 pacienti, bet HTEPH grupā – 4 pacienti;
- pēc 60 mēnešiem PAH grupā ir 25 pacienti, bet HTEPH – 2 pacienti;
- pēc 80 mēnešiem HTEPH grupā nav neviena riskam pakļautā pacienta, savukārt PAH grupā 80 mēnešu laika periodā ir 15 pacienti;
- 100 mēnešu laika periodā – 9 PAH pacienti;
- 120 mēnešu laika periodā – 2 PAH pacienti.

Salīdzinot abas grupas, netika iegūta statistiski ticama atšķirība: $p = 0,192$. Kaplan–Meiera (*Kaplan–Meier*) līknes attēlojumu sk. 4.15. attēlā.



4.15. att. **Kaplan–Meier līkne kumulatīvai dzīvildzei pacientiem ar PAH un HTEPH**
HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija

Kumulatīvā dzīvildze pētījumā iekļautajiem pacientiem PAH apakšgrupās – IPAH, PAH–CTD, PAH–CHD un HTEPH grupā – tika aprēķināta laika intervālā līdz 120 mēnešiem un ir atspoguļota 4.16. attēlā.



4.16. att. **Kaplan–Meier līkne kumulat vai dzīvildzei pacientiem ar da  adu apakšgrupu PAH un HTEPH**

IPAHA – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija,
 PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm,
 PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām,
 HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija

Balstoties uz pētījuma datiem, PAH-CHD pacientiem bija augstākā kumulatīvā dzīvildze pēc 120 mēnešiem, salīdzinot ar pārējām divām PAH apakšgrupu pacientu grupām. Pacientiem ar PAH-CTD un HTEPH kumulatīvā dzīvildzes līkne nesasniedz 120 mēnešus, HTEPH pacientu grupā tā ir 76 mēneši, savukārt PAH-CTD – 87 mēneši. HTEPH pacientu grupā šāds samērā īss apsekošanas laiks var tikt skaidrots ar HTEPH v l nu diagnosticēšanu un tādējādi arī samazināto dzīvildzi. Veicot apr  kinu, vai kumulatīvā dzīvildze statistiski ticami at   iras pacientiem ar IPAHA, PAH-CTD, PAH-CHD un HTEPH, tika iegūts, ka $p = 0,032$.

4.6. Mirstības riska faktoru identifikācija

Mirstības riska faktoru identifikācijai pētījumā iek lauto PAH un HTEPH pacientu grupām tika piemērota vienparametra Koksas regresijas analīze, lai noteiktu mirstības draudu attiecību (*hazard ratio* jeb HR) vairākiem pacientus raksturojošiem parametriem: vecumam, dzimumam, sešu min   u iešanas testa rezultātam, labā priek skambara spiediena, vidējā plaušu

artēriju spiediena, pulmonālas vaskulārās rezistences un sirds minūtes indeksa vērtībām. Papildus tam vecuma un sešu minūšu iešanas testa mirstības draudu analīzē katra pacientu grupa tika sadalīta divās daļās, rēķinoties ar kopējās PH populācijas vecumu un 6MIT rezultāta mediānu, kas attiecīgi bija 65 gadi un 300 m (skatīt 4.10. tabulā).

4.10. tabula

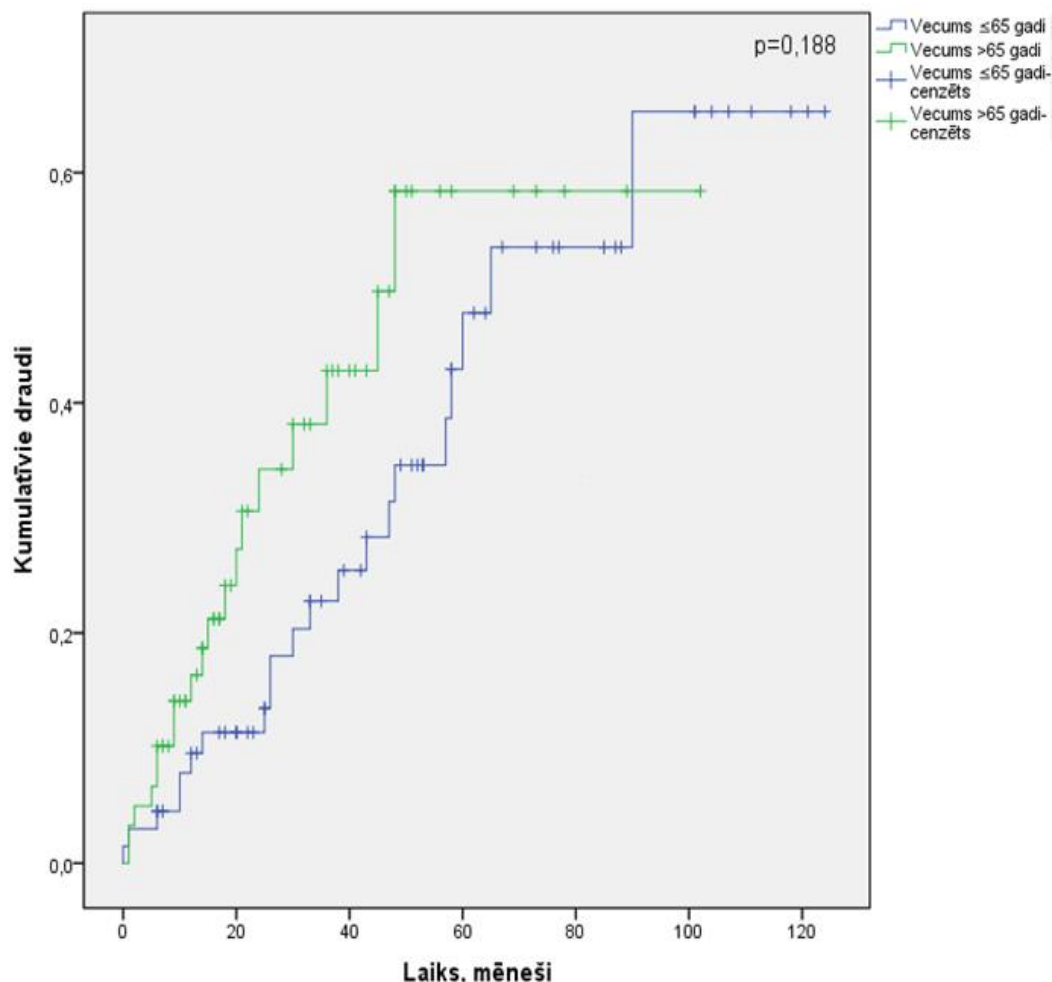
Mirstības riska faktori PAH un HTEPH pacientiem

Riska faktors	PAH [HR (95 % TI)]	p vērtība	HTEPH [HR (95 % TI)]	p vērtība
Vecums, gadi	1,01 (0,99–1,03)	0,254	0,97 (0,94–1,00)	0,025
≤ 65	Reference		Reference	
> 65	1,53 (0,81–2,89)	0,188	0,29 (0,09–0,95)	0,041
Dzimums				
Sievietes	Reference		Reference	
Vīrieši	1,13 (0,57–2,21)	0,733	0,72 (0,22–2,36)	0,590
6MIT, m	0,99 (0,99–1,00)	0,004	1,00 (0,99–1,01)	0,906
> 300	Reference		Reference	
≤ 300	3,36 (1,27–8,89)	0,015	1,91 (0,73–4,64)	0,329
RAP, mmHg	1,10 (1,05–1,16)	< 0,001	1,07 (0,99–1,14)	0,077
mPAP, mmHg	1,00 (0,99–1,02)	0,857	1,05 (1,01–1,10)	0,024
PVR, WU	1,02 (0,96–1,08)	0,552	1,13 (1,00–1,27)	0,045
CI, l/min/m ²	1,02 (0,64–1,61)	0,935	0,90 (0,31–2,61)	0,853

CI – sirds minūtes indekss, HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, RAP – labā piekškambara spiediens, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests

4.6.1. Mirstības riska faktoru identifikācija pacientiem ar PAH

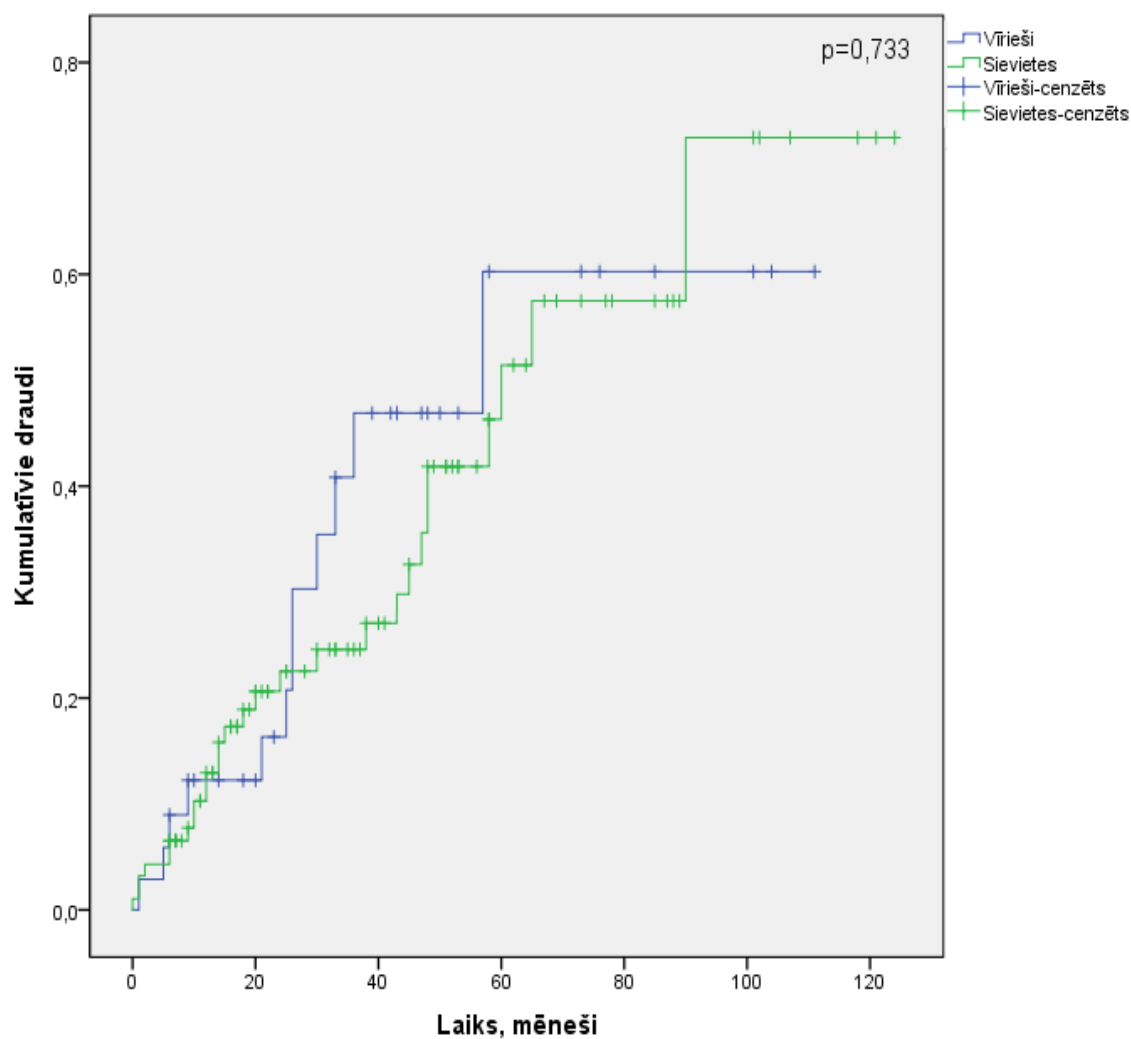
Mirstības riska draudu analīze atkarībā no pacientu vecuma tika veikta izmantojot vienparametra Koksas regresijas analīzi. Rezultātus sk. 4.17. attēlā.



4.17. att. Vienparametra Koksas regresijas analīze mirstības rādītājiem (pēc vecuma mediānas)

Iegūtie rezultāti liecina, ka pacientiem, vecākiem par 65 gadiem, bija lielāka tendence uz nāves risku nekā pacientiem vecumā līdz 65 gadiem: HR – 1,53 (0,81–2,89), $p = 0,188$.

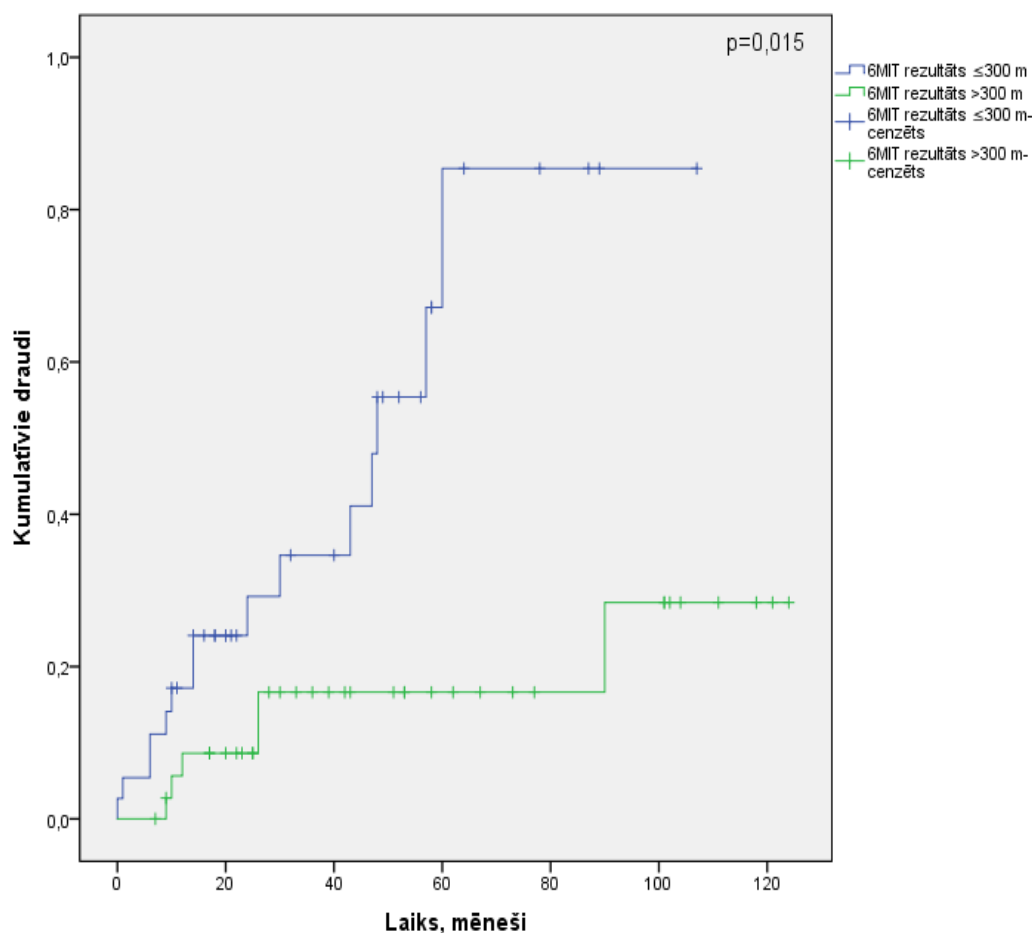
Mirstības riska draudu analīze atkarībā no pacientu dzimuma tika veikta izmantojot vienparametra Koksas regresijas analīzi. Rezultātus sk. 4.18. attēlā.



4.18. att. **Vienparametra Koksas regresijas analīze kumulatīviem mirstības rādītājiem, dati salīdzināti pēc dzimuma**

Vīriešu dzimumam tika novērota tendence uz paaugstinātu nāves risku, tomēr arī šiem parametriem statistiska ticamība netika sasniegta: HR bija attiecīgi 1,13 (0,57–2,21), $p = 0,733$.

Mirstības riska draudu analīze atkarībā no sešu minūšu iešanas testa rezultātiem tika veikta izmantojot vienparametra Koksas regresijas analīzi. Rezultātus sk. 4.19. attēlā.



4.19. att. Vienparametra Koka regresijas analīze kumulatīviem mirstības rādītājiem, dati salīdzināti pēc 6 minūšu iešanas testa rezultātiem

Sešu minūšu iešanas testa rezultāta mirstības rādītāji (95 % TI) bija 0,99 (0,99–1,00), $p = 0,004$, kas norādīja, ka, pieaugot rezultātam par 1 m, mirstības risks vidēji samazinājās par vienu procentu.

Sadalot PAH populāciju pēc 6MIT mediānas, pacientiem ar 6MIT rezultātu ≤ 300 m mirstības risks bija vairāk nekā 3 reizes lielāks, ja salīdzina ar pacientiem ar 6MIT rezultātu > 300 m; HR – 3,36 (1,27–8,89), $p = 0,015$.

Šāds rezultāts ir likumsakarīgs, jo 6MIT rezultāts ir uzticams funkcionālās kapacitātes rādītājs, un pacientiem ar zemāku funkcionālo kapacitāti (mazāku 6MIT rezultātu) ir lielāks nāves risks un otrādi.

Analizējot RAP rezultātus, tika novērots, ka augstāka RAP vērtība bija statistiski nozīmīgs riska marķieris: RAP pieaugot par 1 mmHg, mirstības risks pieauga par 10 % – HR – 1,10 (1,05–1,16), $p < 0,001$. Augsts RAP norāda uz sirds labās puses dekompensāciju, kas arī ir cieši saistīta ar paaugstinātu mirstību.

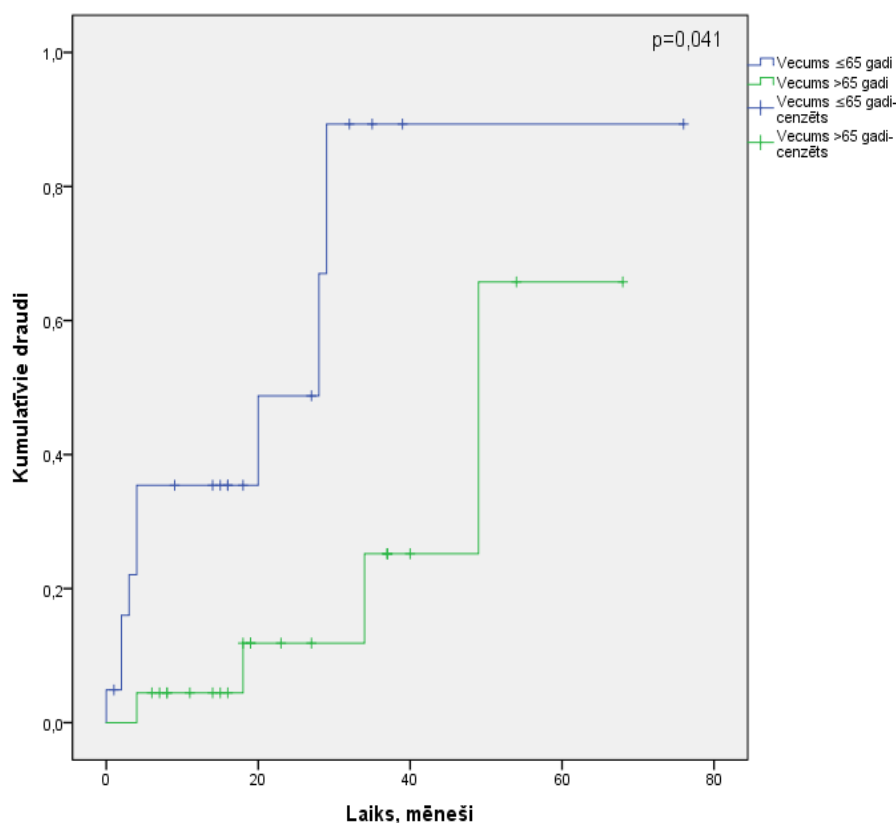
Augstākas mPAP un PVR vērtības uzrādīja tendenci uz paaugstinātu nāves risku, tomēr arī šiem parametriem statistiska ticamība netika sasniegta: HR mPAP bija 1,13 (0,57–2,21), $p = 0,733$; HR PVR – 1,00 (0,99–1,02), $p = 0,857$; HR CI – 1,02 (0,96–1,08), $p = 0,552$. Pretēji gaidītajam augstākam CI bija tendence uz nedaudz lielāku mirstības risku, HR – 1,02 (0,64–1,61), tomēr arī šim parametram HR nebija statistiski nozīmīgs: $p = 0,935$.

Iespējamais skaidrojums iegūtajiem rezultātiem ir saistāms ar nelielo pacientu skaitu atsevišķās apakšgrupās (piemēram, PAH grupā bija tikai 35 vīrieši) un pašā PAH grupā kopumā, kas, iespējams, nedeva pietiekami lielu notikumu (nāves gadījumu) skaitu, lai iegūtu statistiski ticamus rezultātus. Ir jāievēro arī dažādu PAH apakšgrupu parametru nehomogenitāte, kas ietekmē analīzes rezultātus.

PAH pacientu grupā divi parametri – 6MIT rezultāts un RAP vērtība – uzrādīja statistisku ticamību ($p < 0,05$) kā mirstības riska faktori.

4.6.2. Mirstības riska faktoru identifikācija pacientiem ar HTEPH

Mirstības riska draudu analīze atkarībā no pacientu vecuma tika veikta izmantojot vienparametra Koksas regresijas analīzi. Rezultātus sk. 4.20. attēlā.

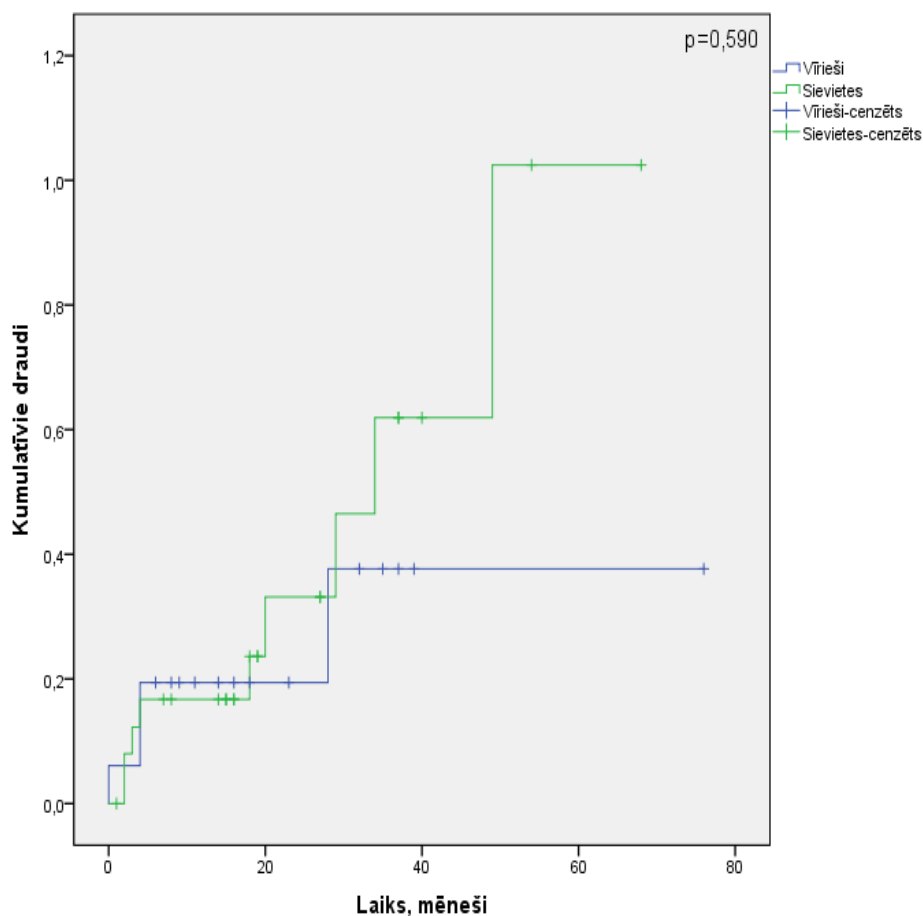


4.20. att. Vienparametra Koksas regresijas analīze kumulatīviem mirstības rādītājiem pacientiem ar HTEPH, dati salīdzināti pēc vecuma mediānas

Pretēji PAH grupai, kur lielāks vecums tika asociēts ar paaugstinātu mirstību (tiesa gan, nerasniedzot statistisku nozīmi), HTEPH pacientiem lielāks vecums norādīja uz nedaudz mazāku mirstības risku: HR – 0,97 (0,94–1,00), $p = 0,025$.

HTEPH pacientiem, vecākiem par 65 gadiem, salīdzinot ar šīs pašas grupas pacientiem līdz 65 gadu vecumam, mirstības riska samazinājums bija vēl izteiktāks: HR – 0,29 (0,09–0,95), $p = 0,041$. Iespējamais skaidrojums, kāpēc lielāks vecums HTEPH pacientiem norāda uz mazāku mirstības risku, varētu būt tas, ka jaunākiem pacientiem HTEPH varētu būt smagākas pakāpes un straujāk progresējošs nekā gados vecākiem pacientiem, kam HTEPH ir attīstījies vairāku gadu laikā. Šai teorijai par labu liecina arī fakts, ka vidējā plaušu spiediena vērtība diagnozes brīdī HTEPH pacientiem, vecākiem par 65 gadiem, ir $mPAP = 44 \pm 11$ mmHg, kas bija ievērojami zemāka nekā vidējā $mPAP$ vērtība pacientiem līdz 65 gadu vecumam – 58 ± 11 mmHg, $p < 0,001$.

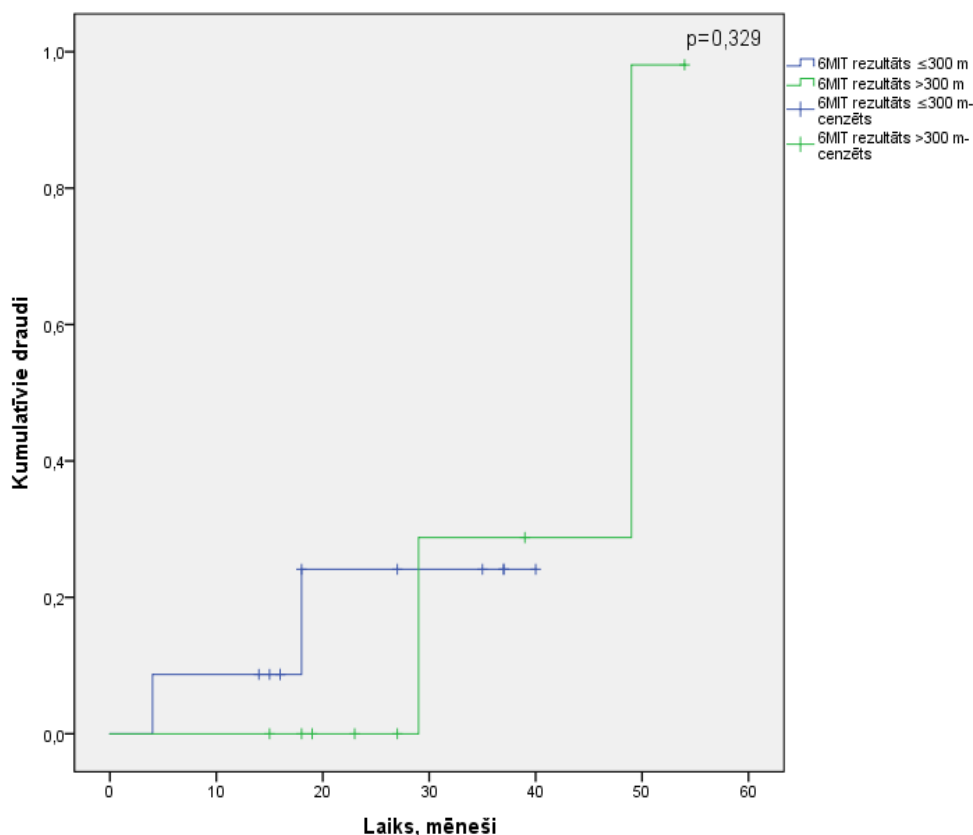
Mirstības riska draudu analīze atkarībā no pacientu dzimuma tika veikta izmantojot vienparametra Koksas regresijas analīzi. Rezultātus sk. 4.21. attēlā.



4.21. att. Vienparametra Koksas regresijas analīze kumulatīviem mirstības rādītājiem pacientiem ar HTEPH, dati salīdzināti pēc dzimuma

Atšķirībā no PAH grupas vīriešiem ar HTEPH bija tendence uz mazāku mirstību: HR – 0,72 (0,22–2,36), $p = 0,590$.

Mirstības riska draudu analīze atkarībā no 6MIT mediānas tika veikta izmantojot vienparametra Koksas regresijas analīzi. Rezultātus sk. 4.22. attēlā.



4.22. att. Vienparametra Koksas regresijas analīze kumulatīviem mirstības rādītājiem pacientiem ar HTEPH, dati salīdzināti pēc 6MIT rezultātiem

Līdzīgi PAH grupai 6MIT rezultāts ≤ 300 m norādīja uz lielāku mirstības tendenci: HR – 1,91 (0,73–4,64), $p = 0,329$.

Tendenci uz lielāku mirstību norādīja arī augstāks RAP, kas gandrīz sasniedza statistisku ticamību: HR – 1,07 (0,99–1,14), $p = 0,077$. Lielāks CI tika asociēts ar tendenci uz zemāku mirstību: HR – 0,90 (0,31–2,61), $p = 0,853$.

HTEPH pacientu grupā vēl viens parametrs, kas statistiski ticami liecināja par paaugstinātu mirstības risku, – augstāks PVR: HR – 1,13 (1,00–1,27), $p = 0,045$.

Tā kā HTEPH grupa pacientu skaita ziņā bija gandrīz trīs reizes mazāka nekā PAH grupa, iepriekšminētās regresijas analīzes un tās iegūto rezultātu statistiskās ticamības problēmas ir attiecināmas arī uz šo pacientu grupu.

Kopumā PAH un HTEPH pacientu grupās 6MIT rezultāts ≤ 300 m, augstāka RAP un PVR vērtība tika asociēta ar lielāku mirstību, respektīvi, šo parametru HR bija > 1 (lai gan statistiska nozīme dažiem parametriem netika sasniegta).

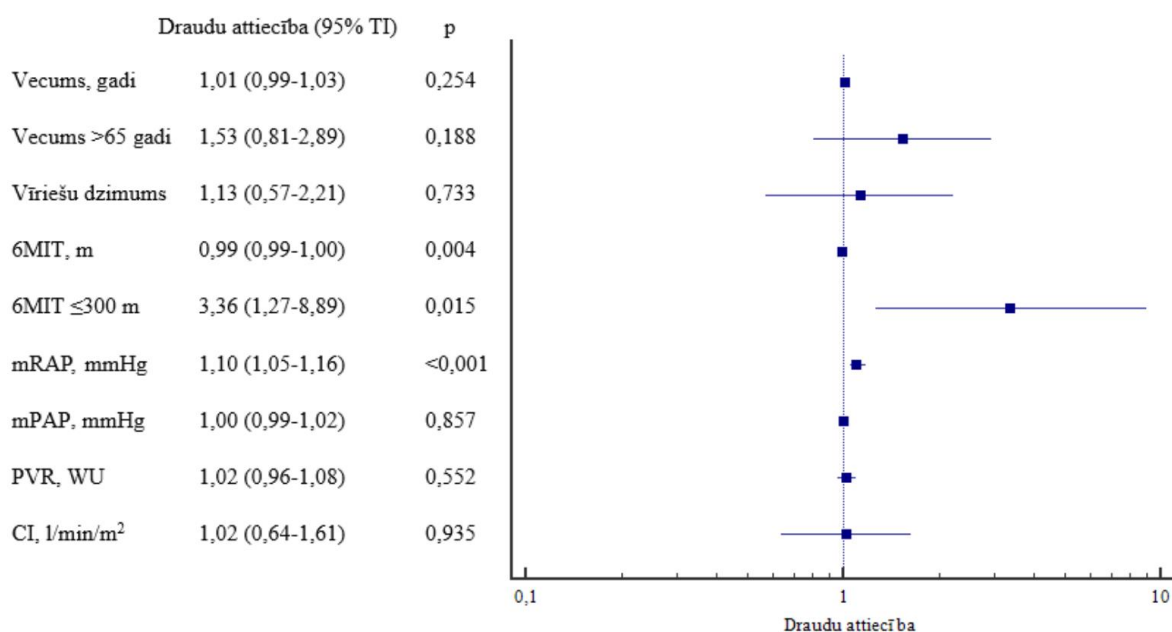
Lielāks mPAP statistiski nozīmīgi tika asociēts ar augstāku mirstības risku HTEPH grupā, savukārt PAH grupā HR bija 1,00 ar tikai nelielu tendenci un paaugstinātu mirstības risku (95 % TI: 0,99–1,02), $p = 0,857$.

Pārējiem pētītajiem parametriem – vecumam, dzimumam un sirds minūtes indeksam – HR starp pacientu grupām diametrāli atšķīrās, piemēram, lielākam vecumam PAH grupā bija tendence uz lielāku mirstības risku (statistiska nozīme netika sasniegta), savukārt HTEPH grupā lielāks vecums bija statistiski nozīmīgs aizsargājošs faktors pret mirstību.

HTEPH grupā statistisku ticamību HR aprēķinā sasniedza divi citi parametri nekā PAH pacientiem – vecums un PVR vērtība, kā arī mPAP lielums diagnozes brīdī.

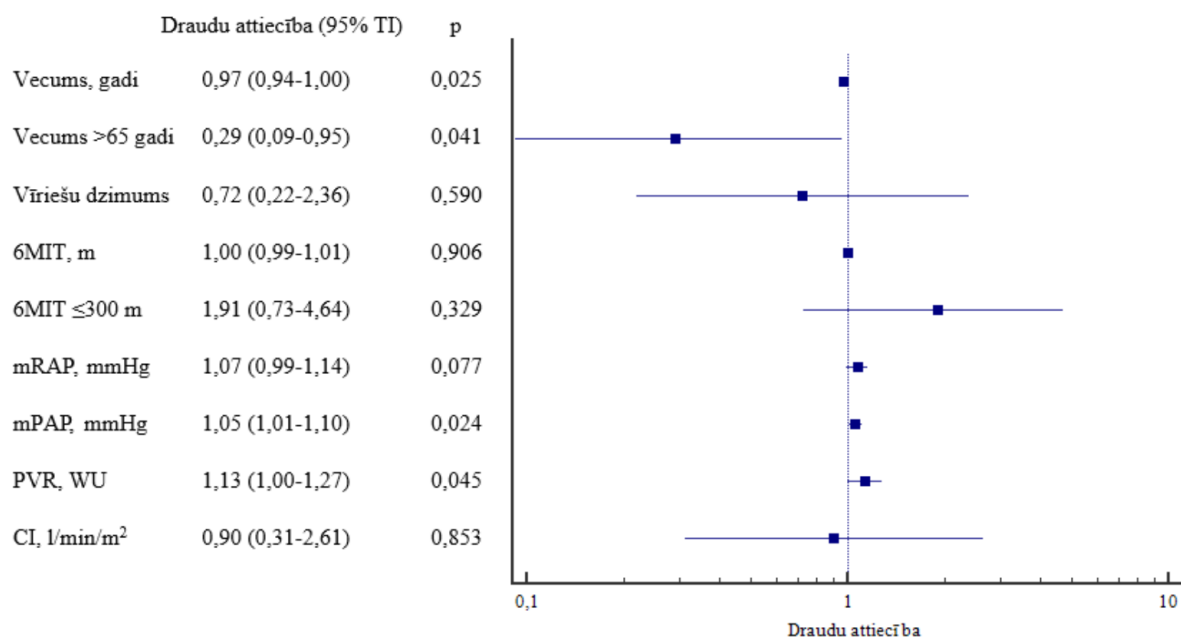
Pārējie parametri – dzimums, 6MIT rezultāts, RAP un CI – statistiski ticami HTEPH pacientu mirstību neietekmēja.

Grafiskais iepriekšanalizēto HR attēlojums Foresta līkņu veidā ir redzams 4.23. attēlā PAH grupai un 4.24. attēlā HTEPH grupai.



4.23. att. **Draudu attiecību Foresta līkne kopējai dzīvildzei pacientiem ar PAH**

CI – sirds minūtes indekss, mRAP – spiediens labajā priekškambarī, mPAP – vidējais spiediens plaušu artērijā, PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, TI – ticamības intervāls, WU – Vuda vienības, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests,



4.24. att. **Draudu attiecību Foresta līkne kopējai dzīvildzei pacientiem ar HTEPH**

CI – sirds minūtes indekss, mRAP – spiediens labajā priekškambarī, mPAP – vidējais spiediens plaušu artērijā,

PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, TI – ticamības intervāls, WU – Vuda vienības,

6MIT – 6 minūšu iešanas tests

4.6.3. Neatkarīgu mirstības riska faktoru identifikācija abās pacientu grupās

Lai atklātu neatkarīgus mirstības riska faktorus abās pacientu grupās, parametri, kuri vienparametra Koksas regresijas analīzē uzrādīja p vērtību < 0,2, tika iekļauti daudzparametru regresijas analīzē.

PAH pacientu grupā šiem kritērijiem atbilda četri parametri: vecums – > 65 gadi, 6MIT rezultāts, 6MIT rezultāts – ≤ 300 m un spiediens labajā priekškambarī; HTEPH pacientu grupā – pieci parametri: vecums, vecums – > 65 gadi, spiediens labajā priekškambarī, vidējais spiediens plaušu artērijās un pulmonālā vaskulārā rezistence.

Veicot daudzparametru regresijas analīzi, PAH pacientu grupā lielāks 6MIT rezultāts un lielāks spiediens labajā priekškambarī sasniedza statistisku nozīmi kā neatkarīgi mirstības riska faktori – to mirstības draudu attiecība (95 % TI) bija attiecīgi 0,99 (0,98–1,00), $p = 0,016$, un 1,09 (1,01–1,18), $p = 0,027$. HTEPH pacientu grupā neviens no analizētajiem parametriem netika identificēts kā neatkarīgs mirstības riska faktors. Daudzparametru analīzes rezultāti ir apskatāmi 4.11. tabulā.

Mirstības riska faktoru daudzparametru regresijas analīzes rezultāti

Parametrs	HR (95 % TI)	p vērtība
PAH		
Vecums >65 gadi	0,63 (0,20–2,03)	0,442
6MIT, m	0,99 (0,98–1,00)	0,016
6MIT ≤ 300 m	0,76 (0,14–4,12)	0,746
RAP, mmHg	1,09 (1,01–1,18)	0,027
HTEPH		
Vecums, gadi	0,95 (0,90–1,01)	0,094
Vecums > 65 gadi	0,81 (0,06–10,36)	0,868
RAP, mmHg	1,05 (0,97–1,15)	0,250
mPAP, mmHg	1,00 (0,93–1,07)	0,927
PVR, WU	1,06 (0,89–1,25)	0,514

HR – mirstības draudu attiecība, HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija, mPAP – vidējais spiediens plaušu artērijā, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, RAP – spiediens labajā priekškambarī, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, TI – ticamības intervāls, WU – Vuda vienības, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests

Ir jāreķinās, ka, veicot daudzparametru regresijas analīzi, ir jāpievērš uzmanība tādām rādītājam kā pētāmo notikumu skaits uz analizējamo parametru skaitu (*events per variable* jeb EPV). Ir zināms, ka daudzparametru regresijas analīzes rezultātu ticamībai EPV būtu jābūt ≥ 10 , pretējā gadījumā rezultāti ir ar ievērojamu kļūdu (Peduzzi P., et al., 1995). Šajā pētījumā PAH grupas analīzē tika analizēti 4 parametri un bija 40 nāves gadījumu (EPV = 10); HTEPH grupā – 5 parametri un 13 nāves gadījumu (EPV = 2,6).

Tādējādi PAH pacientu grupā identificētie neatkarīgie mirstības riska faktori var tikt uzskatīti par pietiekami ticamiem, savukārt HTEPH pacientu grupā iegūtie dati nav reprezentabli mazā pacientu (un tāpat arī nāves gadījumu) skaita dēļ.

Ja analizē pacientu mirstības risku trijās lielākajās PAH apakšgrupās, par referenci izvēloties IPAHA pacientus (4.12. tabula), tad, līdzīgi kā dzīvildzes analīzē, statistiski nozīmīgi atšķiras PAH–CHD pacientu HR – 0,43 (0,20–0,96), $p = 0,039$, kas apliecina faktu, ka PAH–CHD pacientiem ir vairāk nekā uz pusi mazāks risks nomirt nekā IPAHA pacientiem. PAH–CTD pacientiem HR bija 1,37 (0,62–3,02), $p = 0,440$, tāpat ar tendenci uz lielāku mirstības risku nekā IPAHA pacientiem, tomēr šis rezultāts ir bez statistiskas ticamības.

Mirstības riska faktori dažādu PAH apakšgrupu pacientiem

PAH apakšgrupa	HR (95 % TI)	p vērtība
IPAH	Reference	
PAH-CTD	1,37 (0,62–3,02)	0,440
PAH-CHD	0,43 (0,20–0,96)	0,039

HR – mirstības draudu attiecība, IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm, PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām, TI – ticamības intervāls

5. DISKUSIJA

No iegūtajiem datiem ir redzams, ka kopš 2006. gada pētījumā iekļauto pacientu skaits ir stabili pieaudzis, īpaši strauji tas ir noticis pēdējo pāris gadu laikā. Šī tendence varētu tikt skaidrota ar diagnostikas uzlabošanos un pieaugošajām zināšanām par šo slimību speciālistu vidū.

Šajā darbā pulmonālās hipertensijas pacienti tika dalīti grupās pēc vairākiem kritērijiem: diagnozes – HTEPH un PAH pacientu grupas, PAH diagnozes apakšgrupas, pēc funkcionālās klases, vecuma, dzimuma un hemodinamikas rādītājiem. Iegūtās grupas un apakšgrupas tika analizētas un savstarpēji salīdzinātas.

Pētot pacientu sadalījumu pēc PH grupas, HTEPH pacientu bija gandrīz četras reizes mazāk nekā PAH pacientu. HTEPH grupā bija proporcionāli vairāk vīriešu, pacienti bija nedaudz vecāki un ar sliktāku funkcionālo stāvokli – augstāka proporcija III un IV NYHA FK pacientu un zemāki sešu minūšu iešanas testa rezultāti; kā arī augstāks labā kambara sistoliskais spiediens, labā priekškambara spiediens un vidējais plaušu artēriju spiediens. Papildus tam HTEPH pacientiem statistiski nozīmīgi augstāks bija arī nātrijurētiskā peptīda līmenis, kā arī lielāka plaušu vaskulārā rezistence un zemāki sirds minūtes tilpums un sirds minūtes indekss, kas apliecina, ka kopumā HTEPH pacienti tika diagnosticēti arī hemodinamiski smagākā stāvoklī nekā PAH pacienti.

Sadalot katras grupas – PAH un HTEPH – pacientus trīs apakšgrupās pēc NYHA FK, tika noteikts, ka sešu minūšu iešanas testu rezultāts statistiski nozīmīgi atšķīrās pacientiem ar dažādu NYHA FK gan PAH, gan HTEPH grupā. PAH grupā atšķirības tika novērotas CO un CI vērtībām, savukārt HTEPH grupā – mPAP un PVR vērtībām. Lai gan statistisku nozīmību nesasniedza, tomēr abās – gan PAH, gan HTEPH – grupās IV NYHA FK pacientiem, salīdzinot ar I–II NYHA FK apakšgrupu, bija augstāks RAP, PCWP un PVR, papildus norādot uz augstāku spiedienu un rezistenci mazajā asinsrites lokā, ja ir sliktāka funkcionālā klase.

PAH pacientu grupu sadalot apakšgrupās, visvairāk pacientu bija IPAHAH apakšgrupā. Kopumā PAH apakšgrupu pacientu rādītāji bija samērā homogēni, izņemot atsevišķus parametrus.

Analizējot PAH–CHD pacientus, tika novērots, ka pacienti ar Eizenmengeru sindromu ir jaunāki un tiek diagnosticēti ar sliktāku funkcionālo stāvokli (augstāku NYHA FK), lielāku mPAP un PVR nekā pacienti bez Eizenmengeru sindroma. Izteiktāks funkcionālo spēju ierobežojums Eizenmengeru sindroma pacientiem būtu skaidrojams ar plaušu asinsvadu remodelācijas rezultātā izveidojušos augsto PVR, kas izraisa labā kambara pārslodzi un kā

rezultātā rodas šunta reversija no sirds labās uz kreiso pusi, tādējādi arteriālajās asinīs ir būtiski samazināta skābekļa koncentrācija.

Tā kā sirds labo daļu katetrizācija ir zelta standarts PH diagnostikā, pacientu dzīvildzi ietekmējošo faktoru identificēšanai pētījumā iekļautajiem pacientiem primāri tika izvēlēts analizēt pacientu hemodinamiskos parametrus, ko iegūst šā izmeklējuma laikā. Tā kā gan PAH, gan HTEPH pacientu kopa bija samērā maza, mirstības riska kritēriju nozīmīguma analizē tika skatīta ne tikai konkrētā parametra p vērtība, bet arī aprēķinātās draudu attiecības vidējā vērtība un 95 % ticamības intervāls.

Pētījuma rezultāti liecina, ka PAH pacientu grupā nozīmīgākie mirstības riska faktori ir: lielāks vecums diagnozes brīdī (īpaši – > 65 gadi), vīriešu dzimums, zemāks 6MIT rezultāts (īpaši – ≤ 300 m), augstāks spiediens labajā priekškambarī, kā arī lielāka PVR vērtība. No iepriekšminētajiem riska faktoriem statistiski ticami bija 6MIT rezultāts un spiediens labajā priekškambarī.

HTEPH pacientu grupā nozīmīgākie lielāka mirstības riska kritēriji ir: mazāks vecums diagnozes brīdī (arī ≤ 65 gadi), sieviešu dzimums, 6MIT rezultāts ≤ 300 m, augstāks spiediens labajā priekškambarī, augstāks mPAP, kā arī lielāka PVR vērtība. Statistisku ticamību sasniedza šādi parametri: vecums, mPAP un PVR.

Pētījumā iegūtie rezultāti tika salīdzināti arī ar 13 prospektīviem pētījumiem Eiropā, kas balstījās uz 11 nacionālu un multinacionālu PH reģistru datiem 17 Eiropas valstīs (no kurām 16 ir Eiropas Savienības dalībvalstis) un Kanādā (viens PH centrs Toronto kā daļa no starptautiskā HTEPH reģistra). Pamatinformācija par visiem 14 pētījumiem ir parādīta 9. pielikumā (Humbert et al., 2006; Hoeper et al., 2012; Cannon et al., 2016; Escribano–Subías et al., 2016; Escribano–Subías et al., 2012; Olsson et al., 2013; Hoeper et al., 2012; Delcroix et al., 2016; Baptista et al., 2013; Korsholm et al., 2015; Mueller–Mottet et al., 2015; Gall et al., 2017; Hurdman et al., 2012; Ling et al., 2012; Cannon et al., 2016). Četri pētījumi bija balstīti uz viena centra reģistru, pārējos pētījumos PH centru skaits svārstījās no 5 centriem pētījumā (Portugāles reģistrs) līdz 31 centram pētījumā (Spānijas REHAP reģistrs).

Kopējā visu pētījumu PH pacientu populācija bija 10 109 pacienti, no kuriem 5164 bija PAH pacienti un 3326 – HTEPH pacienti. Trīs lielākie pētījumi aptvēra 44 % no kopējās visu pētījumu pacientu populācijas.

Visi pētījumi balstījās uz prospektīvu reģistru datiem, un to iekļaušanas kritēriju pamatā bija starptautiskās vadlīnijas, kurās PH diagnozes apstiprināšanai tiek pieprasīts veikt sirds labo daļu katetrizāciju un noteikt hemodinamiskos rādītājus, izvirzot šādus iekļaušanas kritērijus: vidējais plaušu artēriju spiediens (mPAP) – ≥ 25 mmHg miera stāvoklī (PAH un HTEPH grupām) un plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens (PCWP) – ≤ 15 mmHg. Tikai starptautiskajā

HTEPH reģistrā papildu iekļaušanas kritērijs bija $mPAP \geq 30$ mmHg slodzes laikā, kaut gan 2009. gadā, balstoties uz ekspertu viedokli, šis PH diagnostiskais kritērijs tika dzēsts pārliecinošu pierādījumu trūkuma dēļ un jaunākajās vadlīnijās tas atkārtoti netika iekļauts (Simonneau et al., 2013; Badesch et al., 2009).

Analizētie pētījumi aprakstīja vai nu tikai PAH, vai atsevišķu tās apakšgrupu pacientu kohortu (4 pētījumi), HTEPH pacientu kohortu (3 pētījumi), PAH un HTEPH pacientu kohortu (4 pētījumi), vai arī visas PH grupas (3 pētījumi). Lielākoties reģistros ir tikuši iekļauti tikai pieaugušie pacienti (≥ 18 gadu), tomēr abos REHAP un vienīgajā Portugāles reģistra pētījumā iekļaušanas kritērijs bija vecums > 14 gadi. Vācijas Gīsenes (Gi-PH-Reg) un Dānijas reģistru publikācijās nebija minēts vecuma ierobežojums pacientu iekļaušanai reģistrā.

Vienpadsmit PAH reģistru dati atspoguļoti 5.1. tabulā.

5.1. tabula

PAH pacientu demogrāfiskie, klīniskie un hemodinamiskie rādītāji dažādos nacionālajos un multinacionālajos PH reģistros Eiropā

Reģistrs	vecums (gadi)	siev., %	NYHA II/III/IV, %	6MIT, m	RAP, mmHg	mPAP, mmHg	PVR, VU	PCWP, mmHg	CI, $L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$
Latvijas	59 ± 16	73	26/65/7	322 ± 122	11 ± 7	49 ± 18	8 ± 5	12 ± 4	$2,4 \pm 0,7$
Portugāles (Baptista et al., 2013)	43 ± 16	65	27/51/20	–	8 ± 6	51 ± 18	11 ± 7	10 ± 4	$2,7 \pm 1,1$
REHAP (Escribano–Subías et al., 2012)	45 ± 17	71	31 ^a /58/11	363 ± 120	9 ± 5	54 ± 16	12 ± 6	–	$2,6 \pm 0,9$
Zviedrijas (Radegran et al., 2016)	67 ± 22	64	21/68/9	280 (224) ^b	7 (6) ^b	45 (16) ^b	9 (6) ^b	8 (5) ^b	2,4 (1,0) ^b
Dānijas (Korsholm et al., 2015)	50 ± 21	58	30 ^a /62/8	328 ± 131	10 ± 6	49 ± 15	10 ± 7	11 ± 5	$2,4 \pm 0,9$
Šveices (Mueller–Mottet et al., 2015)	57 ± 16	60	24/57/17	362 ± 137	9 ± 4	48 ± 15	9 ± 6	12 ± 7	$2,5 \pm 0,8$
Gi-PH-Reg (Gall et al., 2017)	51 ± 16	65	19/59/22	325 ± 126	8 ± 6	51 ± 16	11 (9) ^b	8 ± 4	$2,3 \pm 0,8$
ASPIRE ^c (Hurdman et al., 2012)	54 ± 18	70	–/64/14	–	10 ± 6	48 ± 13	10 ± 6	9 ± 3	$2,7 \pm 0,9$

5.1. tabulas turpinājums

Reģistrs	vecums (gadi)	siev., %	NYHA II/III/IV, %	6MIT, m	RAP, mmHg	mPAP, mmHg	PVR, VU	PCWP, mmHg	CI, L·min ⁻¹ ·m ⁻²
Lielbritānijas un Īrijas ^d (Ling et al., 2012)	50 ± 17	70	16 ^a /67/17	292 ± 123	10 ± 6	54 ± 14	13 ± 6	9 ± 4	2,1 ± 0,7
Francijas (Humbert et al., 2006)	50 ± 15	65	–/75 (III–IV)	329 ± 109	8 ± 5	55 ± 15	–	8 ± 3	2,5 ± 0,8
COMPER A ^e (Hoepfer et al., 2013)	65 ± 15	60	9/75/16	293 ± 126	8 ± 5	44 ± 12	10 ± 6	10 ± 3	2,2 ± 0,7

^a – I–II NYHA klase, ^b – dati attēloti kā mediāna (starpkvartīļu amplitūda), ^c – pacienti ar plaušu venozokluzīvo slimību (n = 2) netika iekļauti analīzē, ^d – IPAHA, HPAHA un ar anoreksigēnu lietošanu asociēta PAHA, ^e – tikai IPAHA pacienti

CI – sirds minūtes indekss, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens, NYHA FK – Ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase, PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, PAHA – pulmonāla arteriāla hipertensija, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, RAP – labā priekškambara spiediens, WU – Vuda vienības, 6MIT – sešu minūšu iekšas tests

Tā kā visi pētījumi bija prospektīvi veidoti, tajos lielākoties tika iekļauti tikai incidenti pacienti, tomēr REHAP, Francijas, Šveices un Gi–PH–Reg reģistros daļa pētījuma pacientu bija prevalentī, respektīvi, daļai pacientu PH diagnoze bija noteikta jau pirms viņu iekļaušanas attiecīgajā reģistrā. Prevalento pacientu proporcija iepriekšminētajos reģistros svārstījās no 3 % līdz pat 84 %. Kopumā šajā analīzē iekļautie pētījumi bija veikti laikposmā starp 1993. gadu un 2016. gadu un pētījumu ilgums bija no 1 līdz 18,6 gadiem.

Analizējot pacientu sadalījumu starp PAHA un HTEPH grupām (neaplūkojot pētījumus, kas atsevišķi analizējuši tikai PAHA vai HTEPH grupu), ir redzams, ka šādos jauktu reģistru pētījumos PAHA pacientu ir vairāk nekā HTEPH pacientu: PAHA pacientu īpatsvars bija no 33 % Gi–PH–Reg reģistra publikācijā līdz 84 % REHAP reģistra publikācijā. Savukārt, aplūkojot pētījumus, kuros tika iekļauti PAHA pacienti, un pacientu sadalījumu pa PAHA apakšgrupām, ir redzams, ka, lai gan proporcija mainās, visos reģistros visvairāk pacientu ir ar IPAHA. Turklāt atsevišķi reģistri (no kuriem nozīmīgākais ir multinacionālais COMPERA reģistrs) veic tikai IPAHA pacientu pētīšanu. Pēc pacientu skaita otro un trešo vietu ieņem PAHA–CTD un PAHA–CHD grupas: PAHA–CTD biežāk bija sastopama Portugāles, Zviedrijas (SPAHR), Gi–PH–Reg un Francijas reģistru publicētajos datos (attiecīgi 26 %, 31 %, 21 % un 16 % no visiem PAHA pacientiem), savukārt PAHA–CHD – Latvijas, REHAP, Dānijas un ASPIRE reģistru pētījumos (attiecīgi 38 %, 36 % un 33 % no visiem PAHA pacientiem). It jāatzīmē, ka REHAP, Gi–PH–Reg un Francijas reģistros ievērojama PAHA pacientu daļa (> 20 % PAHA pacientu) nepiederēja

ne pie vienas no iepriekšminētajām trīs biežākajām PAH apakšgrupām – IPAH, CTD–PAH, CHD–PAH, un tajos visvairāk pacientu bija ar PoPH (attiecīgi 6 %, 7 % un 10 % no visiem PAH pacientiem). Salīdzinājumam: šajā darbā aplūkotajā pētījumā citas PAH apakšgrupas veidoja vien 4 % no kopējā PAH pacientu skaita (tai skaitā PoPH bija vien 3 % no kopējā PAH pacientu skaita).

Aplūkojot pētījumus, kuros tika iekļauti HTEPH pacienti, ir redzams, ka HTEPH proporcija visu pētījumu pacientu vidū ir samērā mainīga, izņemot starptautisko HTEPH reģistru un REHAP, Lielbritānijas un Īrijas reģistru pētījumus, kas ir veidoti tikai HTEPH pacientu izpētei un kuros HTEPH pacientu proporcija ir 100 %. Pārējos reģistros tā svārstās – no mazākās (16 %) jauktajā REHAP reģistra pētījumā, 18 % ASPIRE reģistrā un līdz pat 42 % Portugāles reģistra publicētajos datos. HTEPH reģistru dati apkopoti 5.2. tabulā.

5.2. tabula

HTEPH pacientu demogrāfiskie, klīniskie un hemodinamiskie rādītāji dažādos nacionālajos un multinacionālajos PH reģistros Eiropā

Reģistrs		vecums (gadi)	siev., %	NYHA II/III/IV, %	6MIT, m	RAP, mmHg	mPAP, mmHg	PVR, WU	PCWP, mmHg	CI, L·mi n ⁻¹ ·m ⁻²
Latvijas	Visi HTEPH pac.	59 ± 17	61	16/75/9	274 ± 111	13 ± 8	51 ± 15	10 ± 5	11 ± 4	2,0 ± 0,6
Portugāles (Baptista et al., 2013)	Visi HTEPH pac.	60 ± 13	70	21/46/32	–	11 ± 5	47 ± 10	11 ± 6	10 ± 3	2,5 ± 1,1
REHAP (Escribano –Subías et al., 2016)	PEA	50 (24) ^a	44	28 ^b /68/4	400 (185) ^a	–	48 ± 13	9 (7) ^a	–	–
	Nav PEA	69 (20) ^a	64	30 ^b /62/9	320 (197) ^a	–	45 ± 12	8 (7) ^a	–	–
Zviedrijas (Radegran et al., 2016)	Visi HTEPH pac.	70 ± 14	50	20/73/8	345 (198) ^a	7 (7) ^a	46 (17) ^a	9 (5) ^a	10 (6) ^a	2,2 (1,0) ^a
Šveices (Mueller– Mottet et al., 2015)	Visi HTEPH pac.	63 ± 14	52	–	365 ± 138	9 ± 6	45 ± 12	10 ± 6	12 ± 6	2,3 ± 0,6

5.2. tabulas turpinājums

Reģistrs		vecums (gadi)	siev., %	NYHA II/III/IV, %	6MIT, m	RAP, mmHg	mPAP, mmHg	PVR, WU	PCWP, mmHg	CI, L·mi n ⁻¹ ·m ⁻²
Gi-PH- Reg (Gall et al., 2017)	Visi HTEP H pac.	62 ± 13	56	15/60/25	308 ± 116	8 ± 5	44 ± 13	9 (7) ^a	9 ± 4	2,2 ± 0,6
ASPIRE (Hurdman et al., 2012)	Visi HTEP H pac.	61 ± 15	54	—/70/17	—	11 ± 6	48 ± 11	9 ± 5	11 ± 5	2,5 ± 0,7
Lielbritānijas un Īrijas (Cannon et al., 2016)	PEA	57 ± 15	47	9/68/23	260 ± 126	—	47 ± 11	10 ± 5	—	—
Starptautiskais HTEPH (Delcroix et al., 2016)	PEA	60	45	19 ^b /69/1 2	340 ^a	9 ^a	48 ^a	9 ^a	10 ^a	2,2 ^a

^a – dati attēloti kā mediāna (starpkvartīļu amplitūda), kur tas ir iespējams. ^b – I-II NYHA FK

CI – sirds minūtes indekss, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens, NYHA FK – Ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase, PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, RAP – labā priekškambara spiediens, WU – Vuda vienības, 6MIT – sešu minūšu iešanas tests

Analizējot PAH un HTEPH epidemioloģiju dažādās valstīs, ir jāievēro, ka, nosakot prevalenci vai incidenci, tās ir jāaprēķina atbilstīgi populācijas lielumam, respektīvi, pētījumam (reģistram) ir vai nu jāaptver visa noteiktās valsts populācija, kā tas ir šajā darbā aplūkotajā pētījumā, kā arī Portugāles, Zviedrijas, Lielbritānijas un Īrijas reģistru publikācijās (pēdējā gadījumā izmantojot kombinēto abu valstu populāciju), vai tā ir jānosaka atbilstīgi populācijai, kuru attiecīgais reģistrs aptver, kā tas ir ASPIRE reģistra gadījumā, kur ir aprēķināts, ka references centrs apkalpo aptuveni 15 miljonus lielu populāciju (Hurdman, 2012).

Tā kā vairāki reģistri neaptver savas valsts populāciju pilnīgi vai tiem nav precīzi noteikts reģions, no kura pacienti tiek nosūtīti uz reģistrā ietilpstošo PH centru, ievērojama daļa reģistru epidemioloģiskos datus publikācijās nenorāda. Ir jāatzīmē, ka Spānijas un Francijas reģistri incidenci un prevalenci ir aprēķinājuši kā gadījumu skaitu uz miljonu pieaugušo iedzīvotāju (MAI – *million adult inhabitants*), savukārt pārējie reģistri – kā gadījumu skaitu uz

miljonu iedzīvotāju (MI), tādējādi Spānijas un Francijas reģistru incidences un prevalences lielums, pārrēķinot uz miljonu iedzīvotāju, būtu mazāks nekā ziņotais.

Kopumā PAH zemākā noteiktā incidence svārstījās no 0,9 gadījumiem/MI ASPIRE reģistra populācijā līdz 13,7 gadījumiem/MI Latvijā 2016. gadā. ASPIRE reģistrā tika ziņoti arī zemākie IPAHA incidences rādītāji – atsevišķos gados incidence bijusi vien 0,3 gadījumi/MI. Viszemākā noteiktā PAH prevalence ir bijusi Francijā – 15 gadījumu/MAI, tomēr ir jāievēro, ka Francijas reģistrs ziņoja tikai par viena gada laikā iekļautajiem pacientiem, tādējādi patiesā PAH prevalence šajā valstī visticamāk ir krietni lielāka. Otrie zemākie PAH prevalences rādītāji ir novēroti Spānijā – 16 gadījumu/MAI, savukārt augstākā PAH prevalence – Zviedrijā (49 gadījumi/MI) un Latvijā (45,7 gadījumi/MI).

Par HTEPH incidenci un (vai) prevalenci ziņoja vien 4 reģistri. HTEPH incidence bija aptuveni trīs reizes zemāka nekā PAH incidence – tā svārstījās no 0,3–3,7 gadījumiem/MI ASPIRE reģistra populācijā līdz 5,1 gadījumam/MI Latvijā. Viszemākā noteiktā HTEPH prevalence tika ziņota Spānijā – 3,2 gadījumi/MAI, visaugstākā – Zviedrijā – 19 gadījumu/MI.

Darbā aplūkotajā Latvijas pētījumā aprēķinātā augstā incidence ir skaidrojama ar iepriekšējā pētījuma daļā ziņoto lielo diagnosticēto pacientu skaitu 2016. gadā, kura dati arī tika izmantoti incidences aprēķinos.

Salīdzinot šā pētījuma datus ar sistemātiskā literatūras apskatā iegūtajiem mūsdienu Eiropas PH reģistru pētījumu datiem, ir redzams, ka PH diagnozes jeb pacientu iekļaušanas kritēriji aplūkotajos pētījumos ir bijuši vienoti, jo tikuši balstīti uz starptautiski atzītām PH ekspertu komisijas veidotām vadlīnijām, lai gan pašas vadlīnijas, ievērojot atlasīto pētījumu plašo laika diapazonu, laika gaitā ir nedaudz mainījušās (Poscia, 2014).

Lai gan šajā promocijas darbā iekļauto pacientu skaits Eiropas mērogā ir mazs pacientu absolūtā skaita ziņā, Latvijā novērotie PAH un HTEPH 2016. gada incidences un prevalences rādītāji, ievērojot Latvijas relatīvi nelielo iedzīvotāju skaitu, bija vieni no augstākajiem Eiropā, ja salīdzina ar iepriekšpublicētajiem datiem. Tomēr vēl nav pieejamas publikācijas par citu Eiropas valstu 2016. gada epidemioloģiskajiem datiem, kas varētu būt augstāki, jo, spriežot pēc darbā aplūkotā pētījuma datiem, PAH un HTEPH incidencei un prevalencei ir tendence pieaugt. Augstā PAH un HTEPH incidence 2016. gadā, domājams, daļēji ir skaidrojama ar veiksmīgo informatīvo kampaņu, piemēram, lekcijas un zinātniskas konferences veselības aprūpes speciālistiem un interesentiem, PH pacientu biedrības rīkotie pasākumi, kas ir viens no iespējamajiem iemesliem, kāpēc pēdējo pāris gadu laikā ir būtiski palielināties uz Latvijas PH kabinetu nosūtīto un sekojoši arī diagnosticēto PH pacientu skaits. Pacientu dzīvildzes dati apkopoti 5.3. tabulā.

Nacionālo un multinacionālo Eiropas PH reģistru pacientu dzīvildzes dati

PH reģistrs	Pētījuma kohorta	1 gads, %		3 gadi, %		5 gadi, %	
		PAH	HTEPH	PAH	HTEPH	PAH	HTEPH
Latvijas	Inc	88	84	73	76	58	44
Portugāles (Baptista et al., 2013)	Inc	94	PEA 94 Nav PEA 93	–	–	–	–
REHAP ^{a,b} (Escribano–Subías et al., 2016; Escribano–Subías et al., 2012)	Prev un Inc	89	PEA 97 Nav PEA 93	77	PEA 91 Nav PEA 81	68	PEA 86 Nav PEA 65
Zviedrijas (Radegran et al., 2016)	Inc	85	Visi 93 PEA 96 Nav PEA 91	71	Visi 80 PEA 89 Nav PEA 75	59	Visi 74 PEA 86 Nav PEA 69
Dānijas (Baptista et al., 2013)	Inc	86	–	73	–	65	–
Šveices (Mueller–Mottet et al., 2015)	Prev un Inc	87	Neop 91	69	Neop 77	–	–
Vācijas (Gi–PH–Reg) (Gall et al., 2017)	Prev un Inc	88	PEA 96 Nav PEA 85	72	PEA 87 Nav PEA 73	59	PEA 77 Nav PEA 62
ASPIRE (Hurdman et al., 2012)	Inc	88	89	68	71	–	–
Lielbritānijas un Īrijas (Ling et al., 2012; Cannon et al., 2016)	Inc	Visi 93 ≤ 50 gadi, 95 > 50 gadi, 90	PEA 86	Visi 73 ≤ 50 gadi, 87 > 50 gadi, 75	PEA 84	Visi 61 ≤ 50 gadi, 75 > 50 gadi, 44	PEA 79
Francijas (Humbert et al., 2006)	Inc	88	–	–	–	–	–
COMPERA ^a (Hoeper et al., 2013)	Inc	Visi 92 ≤ 65 gadi, 96 > 65 gadi, 90	–	Visi 74 ≤ 65 gadi, 83 > 65 gadi, 68	–	–	–
Starptautiskais HTEPH (Delcroix et al., 2016)	Inc	–	PEA 93 Nav PEA 88	–	PEA 89 Nav PEA 70	–	–

^a – dzīvildze PAH grupā analizēta tikai IPAĢ^b – dzīvildze HTEPH grupā ziņota no pētījuma ar lielāko HTEPH kohortu (Escribano–Subías et al., 2016)

Visi – visa pētījuma grupas populācija, Inc – incidentie vai jaundiagnosticētie pacienti, Prev – prevalentie vai iepriekšdiagnosticētie pacienti, Neop – neoperētie (PEA, plaušu transplantācija) HTEPH pacienti, PEA – pulmonālā endarterektomija HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija

Promocijas darbā iekļauto pacientu dzimuma un vecuma struktūra, kā arī to proporcionālais sadalījums pēc PH grupām un apakšgrupām būtiski neatšķiras no Eiropas datiem, un, līdzīgi kā citviet Eiropā, PH pacienti Latvijā lielākoties tiek diagnosticēti ar jau smagi norītošu plaušu hipertensiju, ko apliecina gan sliktais funkcionālais stāvoklis (lielākā pacientu daļa ir III–IV NYHA FK, zems 6MIT rezultāts), gan hemodinamiskie rādītāji diagnozes brīdī (augsts RAP, mPAP, PVR, zems CO, CI).

Darbā aplūkotajā pētījumā iekļauto pacientu viena gada dzīvildze – 88 % PAH pacientu grupā – ir otrā zemākā no ziņotajām, savukārt HTEPH grupā ar 84 % tā ir zemāka nekā citviet Eiropā. Lai gan trīs un piecu gadu dzīvildzes Latvijas reģistra dati nav reprezentabli samērā nelielā to pacientu skaita dēļ, kas tika apsekoti šādu laika intervālu – apsekošanas laika mediāna PAH un HTEPH grupām bija vien 26 mēneši —, tomēr iegūtie dati iezīmē līdzīgu tālāko ainu. PH pacientu 3 gadu dzīvildze Latvijā vēl ir līdzīga Eiropas reģistru ziņotajiem datiem, taču 5 gadu dzīvildze ir zemāka nekā citviet Eiropā, īpaši izteikti tas ir novērojams HTEPH pacientu grupā.

Tikai 16 % darbā aplūkotajā pētījumā iekļauto HTEPH pacientu tika veikta pulmonālā endarterektomija (PEA), un tas pacientu proporcijas ziņā ir starp zemākajiem rādītājiem Eiropā, savukārt absolūtos skaitļos tas nozīmē vien 7 veiktas PEA procedūras 9 gadu laikā. Tas ir skaidrojams ar operācijas augstajām izmaksām (ap 40 000 eiro) un nepietiekamo finansiālo atbalstu no Latvijas valsts puses, kaut gan pozitīvais PEA efekts uz pacientu dzīves kvalitāti un dzīvildzi ir zinātniski pierādīts, turklāt sekmīgas PEA gadījumā pacients var tikt izārstēts un viņam vairs nav jālieto PH specifiskā terapija, kas Latvijā vienam pacientam izmaksā vairāk nekā 10 000 eiro gadā, neskaitot hospitalizācijas un citu izmeklējumu izmaksas, kas nereti ir nepieciešamas HTEPH un PH pacientiem (Galie et al., 2016).

Tā kā daudzi Eiropas PH reģistri pacientu skaita ziņā ir relatīvi nelieli un pacientu iekļaušanas kritēriji ir praktiski vieni un tie paši, tad, lai iegūtu vairāk kvalitatīvu datu un spētu veikt to pilnvērtīgu analīzi, būtu mērķtiecīgi apvienot dažādu valstu PH pacientu populācijas, respektīvi, būtu nepieciešama PH reģistru globalizācija, ko teorētiski ir iespējams panākt ar dažādiem līdzekļiem.

Piemēram, ASV Nacionālā veselības institūta (NIH – *National Institutes of Health*) pakļautībā esošā Nacionālā lietišķo pētījumu attīstības centra (NCATS – *National Center for Advancing Translational Research*) izveidotais globālais reto slimību pacientu reģistru datu repozitorijs (GDRD – *Global Rare Diseases Patient Registry Data Repository*) ir iecerēts kā liela apjoma tīmekļa datubāze, kurā apkopos, glabās un atspoguļos reto slimību pacientu anonimizētu informāciju no dažādu reto slimību reģistriem. Tādējādi veselības aprūpes speciālistiem un pētniekiem, kas darbojas reto slimību izpētē, būs pieeja vienotai centrālajai

platformai, kas ļaus vienviet analizēt datus par daudzām retajām slimībām. Iegūto informāciju varētu lietot jaunu terapeitisko līdzekļu izstrādē un reto slimību pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanā (Fadel et al., 2010; Veld et al., 2016).

Ievērojama alternatīva iepriekšējam universālajam reto slimību reģistram būtu nacionālo vai reģionālo PH reģistru apvienošana, izmantojot kopīgas vai līdzīgas gadījumu apraksta formas (CSF – *case report forms*) un izstrādājot salīdzināmus pacientu iekļaušanas kritērijus, vienlaikus saglabājot lokālos finansējuma avotus un reģistra pārvaldību.

Pēdējā varianta realizācijai būtu nepieciešams vai nu izveidot tīmeklī bāzētu programmatūru PH reģistra datu pārvaldībai, kas pēc tam varētu kļūt par standartu sadarbībai starp reģistriem (piemēram, *iPHnet* projekts Itālijā), vai pievienoties jau pastāvošajiem PH centriem (nacionālajiem reģistriem) Portugālē, Francijā, Nīderlandē u. c., izmantojot specializētu šim mērķim izstrādātu PH reģistru pārvaldības lietojumprogrammu, kāds ir, piemēram, portugāļu kompānijas *Inovultus* izveidotais *PAHtool*.

PAH un HTEPH ir slimības ar atšķirīgiem patoģenētiskajiem mehānismiem un nelabvēlīgu ietekmi uz pacientu dzīvildzi. Pēdējo 20 gadu laikā ir atklātas piecas patoģenētisko medikamentu grupas, kas būtiski ir izmainījušas šo pacientu prognozi, tomēr pacientu dzīvildze joprojām ir zema.

Pašreizējie modeļi PH pacientu dzīvildzes prognozēšanā ir nepilnīgi, tāpēc ir jāturpina pētīt PH pacientu dzīvildzi ietekmējošos prognostiskos faktorus, lai identificētu pacientus, kuriem ir nepieciešama rūpīgāka novērošana un, iespējams, arī terapijas intensificēšana.

SECINĀJUMI

1. Zemākā noteiktā PAH incidence 2016. gadā Latvijā bija 13,7 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju; prevalence uz 2016. gada decembri – 45,7 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju. Zemākā noteiktā HTEPH incidence 2016. gada decembrī bija 5,1 gadījums uz 1 miljonu iedzīvotāju, prevalence – 15,7 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju.
2. Kopējā viena gada dzīvildze PAH grupā bija 88 %, HTEPH – 84 %. Trīs un piecu gadu dzīvildze PAH grupā bija 73 % un 58 %; HTEPH grupā – 76 % un 44 %.
3. Pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem tika identificēti divi statistiski nozīmīgi palielinātas mirstības riska kritēriji: zems 6 minūšu iešanas testa rezultāts (īpaši – < 300 m) un palielināts spiediens labajā priekškambarī, kas daļēji apstiprina pētījuma hipotēzi. Abi šie rādītāji statistiskajā analizē tika apstiprināti kā neatkarīgi mirstības riska faktori. Hroniskās tromboemboliskās pulmonālās hipertensijas grupā darba rezultātā tika identificēti trīs statistiski nozīmīgi palielinātas mirstības riska kritēriji: mazāks vecums (≤ 65 gadi), augstāks vidējais spiediens plaušu artērijās, kā arī lielāka pulmonālās vaskulārās rezistences vērtība.
4. Analizējot PAH apakšgrupas, tika secināts, ka ar iedzimtu sirdskaiti asociētas pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem ir vairāk nekā uz pusi mazāks risks nomirt, salīdzinot ar idiopātiskās pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem, savukārt ar saistaudu slimībām asociētas pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem tika novērota tendence uz lielāku mirstības risku, salīdzinot ar idiopātiskās PAH pacientiem; šie dati apstiprina pētījuma hipotēzi.

PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Sistēmas saistaudu slimību pacientiem nepieciešams veikt ikgadēju ehokardiogrāfijas skrīningu plaušu hipertensijas pazīmju izvērtēšanai.
2. Sistēmas saistaudu slimību ierosinātas plaušu hipertensijas pacientiem nepieciešama intensīvāka (katrus 3 mēnešus) novērošanās plaušu hipertensijas kabinetā, veicot sešu minūšu iešanas testu, nepieciešamības veicot atkārtotu sirds katetrizāciju.
3. Pacientiem ar hronisku trombembolisku plaušu hipertensiju, jaunākiem par 65 gadiem, nepieciešama rūpīga novērošana un savlaicīga medikamentozas terapijas uzsākšana, kā arī nosūtīšana uz pulmonālās enarterektomijas centru, ķirurģiskas terapijas izvērtēšanai.
4. Pētījuma datus izmantot valsts plaušu hipertensijas reģistra veidošanai.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Albrecht, T. (1999). Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*, 353 (9164), 1579–83. Available from: doi 10.1016/S0140-6736(98)06373-9 (viewed 11.11.2016.)
2. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166 (1), 111–7.
3. Badesch, D., Champion, H., Sanchez, M., Hoeper, M., Loyd, J., Manes, A. (2009). Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 54 (1 Suppl.), S55–66. Available from: doi 10.1016/j.jacc.2009.04.011. (viewed 31.05.2016.)
4. Bai, Y. S. (2011). Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology*, 120 (3), 157–165.
5. Baptista, R., Meireles, J., Agapito, A., Castro, G., da Silva, A., Shiang, T. (2013). Pulmonary hypertension in Portugal: first data from a nationwide registry. *BioMed research international*, 2013, 489574.
6. Barst R. J., C. L. (2013). Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*, 144 (1), 160–8.
7. Barst, R., McGoon, M., Torbicki, A., Sitbon, O., Krowka, M., Olschewski, H. (2004). Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43 (12), S40–S47.
8. Bernardi, M. (1996). Plasma endothelin-1 and -3 in cirrhosis: Relationship with systemic hemodynamics, renal function and neurohumoral systems. *Journal of Hepatology*, 24 (2), 161–168.
9. Bonderman, D. (2011). A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 37 (5), 1096–1103.
10. Brown, L. M. (2011). Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: Factors identified from the REVEAL registry. *Chest*, 140 (1), 19–26.
11. Budhiraja R., H. P. (2003). Portopulmonary hypertension: A tale of two circulations. *Chest*, 123 (2), 562–576.
12. Campo A., M. S. (2010). Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182 (2), 252–60.
13. Cannon, J. E., Su, L., Kiely, D. G., Page, K., Toshner, M., Swietlik, E., et al. (2016). Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary Endarterectomy: Results from the United Kingdom national cohort. *Circulation*, 133, 1761–71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470.
14. Castañer, E. A. (2012). Imaging Findings in Pulmonary Vasculitis. *Semin. Ultrasound. CT MR*, 33 (6), 567–579.
15. Castro, M., Krowka, M., Schroeder, D., Beck, K., Plevak, D., Rettke, S. (1996). Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clinic proceedings*, 71 (6), 543–51.
16. Christman, B., McPherson, C., Newman, J., King, G., Bernard, G., Groves, B. (1992). An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 327 (2), 70–5.
17. Chung, L., Domsic, R., Lingala, B., Alkassab, F., Bolster, M., Csuka, M. (2014). Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: Outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in Scleroderma registry. *Arthritis Care and Research*, 66 (3), 489–495.
18. Condliffe, R., Kiely, D., Peacock, A., Corris, P., Gibbs, J., Vrapai, F. (2009). Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179 (2), 151–157.
19. D'Alonzo, G. E. (1991). Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of Internal Medicine*, 115 (5), 343–9.

20. Dartevielle, P., Fadel, E., Mussot, S., Chapelier, A., Herve, P., de Perrot, M., et al. (2004). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*, 23 (4), 637–48.
21. Delcroix, M., Lang, I., Pepke-Zaba, J., Jansa, P., D'Armini, A., Snijder, R., et al. (2016). Long-Term Outcome of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results from an International Prospective Registry. *Circulation*, 133 (9), 859–871.
22. Delcroix, M., Kerr, K., Fedullo, P. (2016). Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Annals of American Thoracic Society*, 13 Suppl. 3, S201–6.
23. De Perrot, M., Granton, J. T., McRae, K., et al. (2012). Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 143 (4), 910–916.
24. Egito, E., Aiello, V., Bosisio, I., Lichtenfels, A., Horta, A., Saldiva, P., et al. (2003). Vascular remodeling process in reversibility of pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease. *Pathology, Research and Practice*, 199 (8), 521–532.
25. EMA (2013). European Medicine agency Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use.
26. Engelfriet, P., Duffels, M., Moller, T., Boersma, E., Tijssen, J., Thaulow, E., et al. (2007). Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*, 93, 682–687.
27. Escribano-Subias, P., Blanco, I., López-Meseguer, M., Lopez-Guarch, C., Roman, A., Morales, P. (2012). Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. *European Respiratory Journal*, 40 (3), 596–603.
28. Escribano-Subías, P., Del Pozo, R., Román-Broto, A., Domingo Morera, J., Lara-Padrón, A., Elías Hernández, T. (2016). Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From expert centers to a nationwide perspective. *International Journal of Cardiology*, 203, 938–944.
29. Fadel, E., et al. (2010). Long-term outcome of double-lung and Heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: A comparative retrospective study of 219 patients. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 38 (3), 277–284.
30. Farber, H. W. (2015). Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*, 148 (4), 1043–54.
31. Fedullo, P. F. (2001). Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New English Journal of Medicine*, 345 (20), 1465–1472.
32. Fishman, A. (2004). Primary pulmonary arterial hypertension: a look back. *Journal of American College of Cardiology*, 43 (12 Suppl.), 2S–4S.
33. Foale R., N. P. (1986). Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *British Heart Journal*, 56 (1), 33–44.
34. Friedman, W. F. (1986). Proceedings of National Heart, Lung, and Blood Institute pediatric cardiology workshop: pulmonary hypertension. 20, 811–824.
35. Fukui, S. (2014). Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *European Respiratory Journal*, 43 (5), 1394–1402.
36. Fukui, S., Ogo, T., Morita, Y., Tsuji, A., Tateishi, E., Ozaki, K., et al. (2014). Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *European Respiratory Journal*, 43 (5), 1394–1402.
37. Fuse, S. (1994). Plasma thromboxane B2 concentration in pulmonary hypertension associated with congenital Heart disease. *Circulation*, 90 (6), 2952–5.
38. Galiè, N., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., et al. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endor. *European Heart Journal*, 37 (1), 67–119.
39. Galiè, N. (2008). Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*, 117 (23), 3010–3019.
40. Galie, N. (2009). Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 119, 2894–2903.

41. Galiè, N., et al. (2013). Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *Journal of American College of Cardiology*, 62 (25 Suppl.), D60–72.
42. Galiè, N. (2009). A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*, 30 (4), 394–403.
43. Galiè, N. (2013). The fifth world symposium on pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62 (25 Suppl.), D1–3.
44. Galie, N., Manes, A., & Branzi, A. (2004). The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovascular Research*, 61 (2), 227–237.
45. Galiè, N., Olschewski, H., Oudiz, R., Torres, F., Frost, A., Ghofrani, H., et al. (2008). Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-Blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*, 117 (23), 3010–3019.
46. Galiè, N., Torbicki, A., Barst, R., Dartevelle, P., Haworth, S., et al. (2004). 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. *European Heart Journal*, 24, 2243–78.
47. Gall, H., Felix, J. E., Schneck, F. K., Milger, K., Sommer, N., Voswinckel, R., et al. (2017). The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in Pulmonary Hypertension Subgroups. *J. Hear Lung Transplant.*, In press. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.016>.
48. Giaid, A. (1993). Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *New England. Journal of Medicine*, 328 (24), 1732–9.
49. Giaid, A., and Saleh, D. (1995). Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *New England. Journal of Medicine*, 333 (4), 214–221.
50. Glicklich, R., & Dreyer, N. (2010). *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*. 2nd Ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010 Sep.
51. Hachulla E., G. V. (2005). Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheumatology*, 52, 3792–800.
52. Hassoun P. M., M. L. (2009). Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *Journal of American College of Cardiology*, 54 (1 Suppl.), S10–9.
53. Hatano S., S. T. (1975). Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting. *World Health Organization*. Geneva, 7–45.
54. Giaid, A. A., and Saleh, D. D. (1995). Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*, vol. 333, no. 4, 214–221.
55. Haworth S. G., S. U. (1977). Development of the pulmonary Circulation in ventricular septal defect: a quantitative structural study. *American Journal of Cardiology*, 40 (5), 781–788.
56. Herve, P., et al. (1998). Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *European Respiratory Journal*, 11 (0903–1936), 1153–1166.
57. Hinchcliff M., F. A. (2011). Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): baseline haracteristics and description of study population. *Journal of Rheumatology*, 38 (10), 2172–9.
58. Hoeper, M., Bogaard, H., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., et al. (2013). Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62 (S), D42–D50.
59. Hoeper, M., Pletz, M., Golpon, H., & Welte, T. (2007). Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 29 (5), 944–950.
60. Hoffman J. I., A. M. (1981). Pulmonary vascular disease with congenital Heart lesions: pathologic features and causes. *Circulation*, 64 (5), 873–7.
61. Huis in't Veld, A. V. (2016). The OPTIEK1 study: Design and preliminary results of a Dutch national registry. *European Respiratory Journal*, 48.
62. Humbert M., M. N. (2004). Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of American College of Cardiology*, 43 (12 Suppl. S), 13S–24S.

63. Humbert M., Y. A. (2011). Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheumatology*, 63 (11), 3522–30.
64. Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V., et al. (2006). Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173 (9), 1023–1030.
65. Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V., et al. (2006). Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173, 1023–30. doi: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
66. Humbert, M., et al. (2006). Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173 (9), 1023–1030.
67. Humbert, M., Morrell, N. W., Archer, S. L., et al. (2004). Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of American College of Cardiology*, 43 (12 Suppl. S), 13S–24S.
68. Humbert, M., Yaici, A., de Groote, P., et al. (2011). Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.*, 63 (11), 3522–30.
69. Hoepfer, M. M., Huscher, D., Ghofrani, H. A., Delcroix, M., Distler, O., Schweiger, C., et al. (2013). Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *International Journal of Cardiology*, 168, 871–80. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026.
70. Hurdman, J., Condliffe, R., Elliot, C., Davies, C., Hill, C., Wild, J., et al. (2012). ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a European Respiratory Journal, 39 (4), 945–955.
71. Jansa P., J. J.–H. (2014). Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulmonary Medicine*, 14, 45.
72. Jilwan, F., Escourrou, P., Garcia, G., Jaïs, X., Humbert, M., & Roisman, G. (2013). High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*, 143 (1), 47–55.
73. Jing, Z., Yu, Z., Shen, J., Wu, B., Xu, K., Zhu, X., et al. (2011). Vardenafil in Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183 (12), 1723–1729.
74. Jones, D. A. (1995). Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Molecular Pharmacology*, 48 (5), 890–6.
75. Kliegman R. M., S. B. (2016). Pulmonary Hypertension. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 2239–2243.
76. Kovacs G., B. A. (2009 3). Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *European Respiratory Journal*, 34 (4), 888–94.
77. Kurzyna, M., Dabrowski, M., Bielecki, D., Fijalkowska, A., Pruszczyk, P., Opolski, G., et al. (2007). Atrial septostomy in treatment of end-stage right Heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 131 (4), 977–983.
78. Korsholm, K., Andersen, A., Kirkfeldt, R. E., Hansen, K. N., Mellekjær, S., Nielsen-Kudsk, J. E. (2015). Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark. *Pulmonary Circulation*, 5, 364–9. doi: 10.1086/681270.
79. Lefevre G., D. L. (2013). Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.*, 65 (9), 2412–23.
80. Lang, R. M., et al. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 16 (3), 233–271.
81. Ling, Y., Johnson, M. K., Kiely, D. G., Condliffe, R., Elliot, C. A., Gibbs, J. S. R., et al. (2012). Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: Results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *American*

- Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 186, 790–6. doi: 10.1164/rccm.201203-0383OC.
82. Masri, F. A. (2007). Hyperproliferative apoptosis-resistant endothelial cells in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Physiology–Lung Cellular and Molecular Physiology*, 293 (3), L548–54.
83. McGoon M. D., M. D. (2012). REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *European Respiratory Review*, 21 (123), 8–18.
84. McGoon, M. B.–S. (2013). Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *Journal of the American College of Cardiology*, 62 (25 Suppl.), D51–9.
85. McGoon, M., Frost, A., Oudiz, R., Badesch, D., Galie, N., Olschewski, H., et al. (2009). Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest*, 135 (1), 122–129.
86. McLaughlin, M. H. (2015). Pulmonary Hypertension. *Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 10th Edit., 1682–1702.
87. McLaughlin, V. A. (2009). ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Cardiology. *Journal of American College of Cardiology*, 53 (17), 1573–1619.
88. McLaughlin, V. V., Shillington, A., Rich, S. (2002). Survival in primary pulmonary hypertension: The impact of epoprostenol therapy. *Circulation*, 106 (12), 1477–1482.
89. Montani D., G. S. (2013). Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6 (8), 97.
90. Morrell N. W., A. S. (200). Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *Journal of American College of Cardiology*, 54 (1 Suppl.), S20–31.
91. Mukerjee D., S. G. (2003). Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Annals of Rheumatoid Diseases*, 1088–93.
92. Mueller–Mottet, S., Stricker, H., Domenighetti, G., Azzola, A., Geiser, T., Schwerzmann, M., et al. (2015). Long-term data from the swiss pulmonary hypertension registry. *Respiration*, 89, 127–40. doi: 10.1159/000370125.
93. Naeije, R. (2003). Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Medical Weekly*, 133 (11–12), 163–169.
94. Nauser, T. S. (2001). Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *American Family Physician*, 63 (9), 1789–98.
95. Nawaz, A. et al. (2008). Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Journal of Vascular Intervention in Radiology*, 19 (11), 1582–8.
96. Newman J. H., W. L. (2001). Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *The New England Journal of Medicine*, 345 (5), 319–24.
97. Nossaman B. D., S. B. (2010). History of right Heart catheterization: 100 years of experimentation and methodology development. *Cardiology Review*, 18 (2), 94–101.
98. Nunes, H., Lebrec, D., Mazmanian, M., Capron, F., Heller, J., Tazi, K., u. c. (2001). Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164 (5), 879–885.
99. Olsson K. M., N. N. (2013). Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, 167 (5), 2300–2305.
100. Peacock A. J., M. N. (2007). An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 3 (1), 104–109.
101. Peduzzi, P., Concato, J., Feinstein, A. R., Holford, T. R. (1995). Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *Journal of Clinical Epidemiology*, Dec; 48 (12), 1503–10.
102. Pietra G. G., C. F. (2004). Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *Journal of American College of Cardiology*, 43 (12 Suppl. S), 25S–32S.
103. Porres–Aguilar M., Z. M.–C. (2008). Portopulmonary hypertension: state of the art. *Annals of Hepatology*, 7 (4), 321–330.

104. Poscia, R., Ghio, S., D'Alto, M., Vitulo, P., Mulè, M., Albero, C., et al. (2004). „Real-life” information on pulmonary arterial hypertension: the iPHnet Project. *Current Medical Research and Opinion*, 30, 2409–14. doi: 10.1185/03007995.2014.960514.
105. Pulido, T., Adzerikho, I., Channick, R., Delcroix, M., Galiè, N., Ghofrani, H.–A., et al. (2013). Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 369 (9), 809–18.
106. Radegran, G., Kjellstrom, B., Ekmebag, B., Larsen, F., Rundqvist, B., Blomquist, S., et al. (2016). Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 50 (4), 243–250.
107. Rafanan A. L., G. J. (2001). Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest*, 120 (3), 894–899.
108. Rajaram, S. (2013). 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE registry. *Thorax*, 68 (7), 677–8.
109. Rajaram, S. et al. (2015). CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE registry. *Thorax*, 70 (4), 382–7.
110. Ramsay M. A., S. B. (1997). Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transplantation and Surgery*, 3 (5), 494–500.
111. Rich, J. D. (2013). QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, 167 (3), 669–676.
112. Rich, S. (1987). Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Annals of Internal Medicine*, 107 (2), 216–23.
113. Rich, S., Kaufmann, E., & Levy, P. (1992). The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 327 (2), 76–81.
114. Rubin L. J., H. W. (2016). Overview of pulmonary hypertension in adults. UpToDate, Jess Mandel and Geraldine Finlay, Eds. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-prognosis-of-pulmonary-hypertension-in-adults>. (viewed 31.03.2016.)
115. Reichelt, A., Hoeper, M. M., Galanski, M., et al. (2009). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *European Journal of Radiology*, 71 (1), 49–54.
116. Reis, A. (2016). PAHTool: A dedicated software for PAH National and international experience n. d. <http://www.pahtool.net/news/PAHToolProject2016.pdf> (accessed July 6, 2017).
117. Rubin, L. J., Hopkins, W. (2016). Pathogenesis of pulmonary hypertension. UpToDate, 2016, J. Mandel, A. Nicholson and G. Finlay, Eds.
118. Rubinstein, Y. R., McInnes, P. (2015). NIH/NCATS/GRDR® Common Data Elements: A leading force for standardized data collection. *Contemporary Clinical Trials*, 42, 78–80. doi: 10.1016/j.cct.2015.03.003.
119. Rudski, L. et al. (2010). Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23 (7), 685–713.
120. Sandoval, J. (1998). Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension: A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *Journal of American College of Cardiology*, 32 (2), 297–304.
121. Savale L., S. C. (2014). Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *European Respiratory Journal*, 44 (6), 1627–1634.
122. Shen, Y. et al. (2014). CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 93 (27), e256.
123. Simonneau G., G. M. (2013). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of American College of Cardiology*, 62 (25 Suppl.), D34–41.
124. Simonneau G., G. N. (2004). Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of American College of Cardiology*, 43 (12 Suppl S), 5S–12S. Review.
125. Sitbon O., L.–C. C. (2008). Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177, 108–13.

126. Sitbon, O., et al. (2002). Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. *Journal of American College of Cardiology*, 40 (4), 780–788.
127. Sitbon, O., et al. (2005). Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 111 (23), 3105–3111.
128. Skride, A., Sablinskis, K., Avidan, Y., Rudzitis, A., & Lejnieks, A. (2017). Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: Insights from Latvian PAH registry. *European Journal of Internal Medicine*, 40, e13–e14.
129. Skride, A., Sablinskis, K., Lejnieks, A., & Rudzitis, A. (2016). Pulmonary hypertension in adults with congenital Heart disease: First data from Latvian PAH registry. *European Journal of Internal Medicine*, 36, e20–e21.
130. Skride, A., Sablinskis, K., Rudzitis, A., Lesina, K., & Lejnieks, A. (2016 7). First data from Latvian chronic thromboembolic pulmonary hypertension registry. *European Journal of Internal Medicine*, 32, e23–e24.
131. Sofer A., R. M. (2017). A systematic review of transition studies of pulmonary arterial hypertension specific medications. *Pulmonary Circulation*, 7 (2), 326–338.
132. Soubrier F., C. W. (2013). Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Journal of American College of Cardiology*, 62 (25 Suppl.), D13–21.
133. Stein P. D., M. F. (2015). Scope of Problem of Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Medicine*, 128 (8), 844–851.
134. Sun, X.–G., Hansen, J., Oudiz, R., & Wasserman, K. (2003). Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *Journal of American College of Cardiology*, 41 (6), 1028–1035.
135. Sun, P., Jiang, X., Gomberg–Maitland, M., Zhao, Q., He, J., Yuan, P., et al. (2012). Prolonged QRS duration: A new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 141 (2), 374–380.
136. Swan H. J., G. W. (1970). Catheterization of the Heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *The New England Journal of Medicine*, 283 (9), 447–51.
137. Tan, R. T. (1998). Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest*, 113 (5), 1250–1256.
138. Tantini, B., Manes, A., Fiumana, E., Pignatti, C., Guarnieri, C., Zannoli, R. (2005). Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Research in Cardiology*, 100 (2), 131–138.
139. Tunariu, N. (2007). Ventilation–Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. *Journal of Nuclear Medicine*, 48 (5), 680–684.
140. Taraseviciene–Stewart L., K. Y. (2001). Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension. *FASEB Journal*, 15 (2), 427–438.
141. Toyoda, Y., Thacker, J., Santos, R., Nguyen, D., Bhama, J., Bermudez, C., et al. (2008). Long-term outcome of lung and Heart–lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The Annals of Thoracic Surgery*, 86 (4), 1116–1122.
142. Trip, P. (2013). Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Patient characteristics and treatment responses. *European Respiratory Journal*, 42 (6), 1575–1585.
143. Tuder, R., Abman, S., Braun, T., Capron, F., Stevens, T., Thistlethwaite, P., et al. (2009). Development and Pathology of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 54 (1 Suppl. 1).
144. Tuder, R., Cool, C., Geraci, M., Wang, J., Abman, S., Wright, L., et al. (1999). Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159 (6), 1925–1932.
145. Vachiery, J., Adir, Y., Barbera, J., Champion, H., Coghlan, J., Cottin, V., et al. (2013). Pulmonary hypertension due to left Heart diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, 62 (25), D100–D108.
146. Vachiery, J., Huez, S., Gillies, H., Layton, G., Hayashi, N., Gao, X., et al. (2011). Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71 (2), 289–292.

147. Varga, J. (2016). Systemic Sclerosis (Scleroderma). J. Varga, Goldman–Cecil Medicine, Twenty–Fifth ed., 1777–1785.
148. Ventetuolo, C., Baird, G., Barr, R., Bluemke, D., Fritz, J., Hill, N., et al. (2016). Higher Estradiol and Lower Dehydroepiandrosterone–Sulfate Levels Are Associated with Pulmonary Arterial Hypertension in Men. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193 (10), 1168–75.
149. Wharton, J. et al. (2005). Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172 (1), 105–113.
150. Xu, W. (2007). Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 104 (4), 1342–1347.
151. Yamaki S., K. M. (2004). Lung biopsy diagnosis of operative indication in secundum atrial septal defect with severe pulmonary vascular disease. *Chest*, 126 (4), 1042–1047.
152. Yang, X., Mardekian, J., Sanders, K., Mychaskiw, M., & Thomas, J. (2013). Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: A systematic review of the literature. *Clinical Rheumatology*, 32 (10), 1519–1531.
153. Yoshibayashi, M., Nishioka, K., Nakao, K., Saito, Y., Matsumura, M., Ueda, T., et al. (1991). Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital Heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation*, 84 (6), 2280–2285.
154. Yung, G. L., Fedullo, P. F., Kinninger, K. (2004). Comparison of impedance cardiography to direct Fick and thermodilution cardiac output determination in pulmonary arterial hypertension. *Congestive Heart Failure*, 10 (2 Suppl. 2), 7–10.

PUBLIKĀCIJAS UN TĒZES

Publikācijas recenzētos izdevumos par darba tēmu

1. Skride, A., Sablinskis, M., Sablinskis, K., Lesina, K., Lejnieks, A., Lejniece, S. Pulmonary arterial hypertension in a patient treated with dasatinib: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2017, Dec, 11(1):362
2. Skride, A., Sablinskis, K., Avidan, Y., Rudzitis, A., Lejnieks, A. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: Insights from Latvian PAH registry. *European Journal of Internal Medicine*, 2017, May, 40, e13–e14.
3. Skride, A., Sablinskis, K., Lejnieks, A., Rudzitis, A. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: First data from Latvian PAH registry. *European Journal of Internal Medicine*, 2016, Dec, 36, e20–e21.
4. Skride, A., Upmale, S., Sablinskis, K., Rudzitis, A., Lejnieks, A. Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Adult Congenital Heart Disease, when Inoperable becomes Operable: A Case Report. *Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine*, 2016, 6:3, 1–3.
5. Skride, A., Sablinskis, K., Rudzitis, A., Lesina, K., Lejnieks, A. First data from Latvian chronic thromboembolic pulmonary hypertension registry. *European Journal of Internal Medicine*, 2016, Jul, 32, e23–4.
6. Skride, A., Sablinskis, K., Klepetko, W., Lang, I. Choriocarcinoma mimicking chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 2016, May 7, 37 (18), 1480.
7. Skride, A., Šablinskis, K., Lesina, K., Rudzītis, A., Hroniskas trombemboliskas plaušu hipertensijas Latvijas pacientu reģistra septiņu gadu dati. RSU Zinātniskie raksti. Medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas 2015. 2016, 72.–79. lpp.
8. Leibuss, R., Kalejs, M., Skride, A., Bekkers, M., Ozolina, A., Stradins, P., Strike, E., Lacis, R. Anaesthesia Management with Deep Hypothermia and Circulatory Arrest During Surgery for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / Anestēzija pie plaušu artērijas endarterektomijas dziļā hipotermijā ar cirkulācijas apturēšanu. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences Section B: Natural Exact and Applied Sciences*, Dec 2014.
9. Skride, A., Sablinskis, K., Rudzitis, A., Lesina, K. First Lung Transplantation on a Latvian patient with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension (case report). *Acta Chirurgica Latviensis*, 2014 (14/2), 59–61.

Ziņojumi starptautiskos kongresos un konferencēs par darba tēmu

1. Kigitovica, D., Gibietis, V., Vitola, B., Strautmane, S., Skride, A. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension mimics acute pulmonary embolism. 3rd Cardio Update Europe 2017. 29.06.–1.07.2017. Prague, Czech Republic. Tēzes.
2. Miliauskas, S., Skride, A., Altraja, A., Ly, A., Kaleinikovaite, L., Tammekivi, K., Ereminiene, E., Rudzitis, A. Management of Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in the Baltic States. Nordic–Baltic Congress of Cardiology 2017. June 1–3 2017. Vilnius, Lithuania. *Medicina*, 53 (suppl. 1), 2017, pp. 54–55. Tēzes.
3. Skride, A., Dzelve, P. Changes in exercise capacity in patients with primary diagnosed PAH–CHD: First results in a 12–month prospective study. Nordic–Baltic Congress of Cardiology 2017. June 1–3 2017. Vilnius, Lithuania. *Medicina*, 53 (suppl. 1), 2017, p. 94. Tēzes.
4. Skride, A., Sablinskis, K. Case report – A case of portopulmonary hypertension. 4th Scientific Seminar on Pulmonary Hypertension – “Connecting expertise in a rare disease in 2016”. December 8–9 2016. Copenhagen, Denmark. Mutiska uzstāšanās.
5. Skride, A. Case report – Choriocarcinoma mimicking chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 10th Pulmonary Hypertension Academy. September 21–22 2016. Vienna, Austria. Mutiska uzstāšanās.
6. Skride, A., Rudzitis, A. First lung transplantation on a Latvian patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension – case report. 3rd Scientific Seminar on Pulmonary Hypertension – “Connecting expertise in a rare disease in 2015”. December 10–11 2015. Lund, Sweden. Mutiska uzstāšanās.

7. Skride, A., Rudzitis, A., Lesina, K., Belovs, A. Case presentation of the first lung transplantation on a Latvian patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Nordic-Baltic Congress of Cardiology 2015. Tallinn, Estonia. Cardiology, 131 (suppl. 1), 2015, p. 30. Tēzes.
8. Skride, A., Lesina, K., Binans, H., Rudzitis, A. First data from Latvian chronic thromboembolic pulmonary hypertension register. Nordic-Baltic Congress of Cardiology 2015. Tallinn, Estonia. Cardiology, 131 (suppl. 1), 2015, pp. 41–42. Tēzes.
9. Skride, A., Rudzitis, A., Kalejs, M., Lesina, K. Outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients in Latvia. Nordic-Baltic Congress of Cardiology 2015. Tallinn, Estonia. Mutisks referāts.
10. Skride, A., Kalejs, M., Lesina, K., Rudzitis, A. Outcomes of Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients in Latvia. RSU zinātniskā konference. Rīga, 2015. gada 26.–27. marts. Tēzes.
11. Skride, A., Rudzītis, A., Lesiņa, K., Krauča, I. Hroniska trombemboliska plaušu hipertensija: Latvijas reģistra dati. RSU zinātniskā konference. Rīga, 2015. gada 26.–27. marts. Tēzes.
12. Kigitoviča, D., Dručka, E., Belovs, A., Skride, A. Labā kambara funkcijas izvērtējums pacientiem ar akūtu plaušu trombemboliju. RSU zinātniskā konference. Rīga, 2015. gada 26.–27. marts. Tēzes.
13. Vilde, R., Skride, A., Sablinskis, K., Lejnieks, A. Portopulmonary hypertension data from Latvian Registry. VII Latvian Gastroenterology Congress with international participation. 05.12.2015. Rīga, Latvia. Tēzes.
14. Biederman, A., Kalejs, M., Sablinskis, K., Skride, A. First Pulmonary Endarterectomy in Latvia. Pulmonary Hypertension Association's International PH Conference and Scientific Sessions June 2014, Ind., USA. Tēzes.
15. Leibuss, R., Kalejs, M., Ozolina, A., Skride, A., Stradins, P., Strike, E., Lacis, R. Case Presentation of Anaesthesia Management with Deep Hypothermic Circulatory Arrests During Pulmonary Thromboendarterectomy. RSU 13. zinātniskā konference; 2014. gada 10.–11. aprīlis, Rīga. Tēzes.
16. Skride, A., Šablinskis, K., Zariņa, L., Rudzītis, A. Hroniskas trombemboliskas plaušu hipertensijas epidemioloģija Latvijā. RSU 13. zinātniskā konference. 2014. gada 10.–11. aprīlis, Rīga. Tēzes.
17. Skride, A., Rudzitis, A., Akermane, R., Viksne, S. Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension in Latvia. 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension. February 27–28 / March 1, 2013. Nice, France. Tēzes.
18. Rozenbergs, A., Fijalkowska, A., Skride, A., Tomkiewicz-Pajak, L. A 69-year old woman with atrial septal defect, coronary heart disease and pulmonary arterial hypertension. ESC Congress. Orphan Diseases Project Workshop. 30 August, 2011. Paris, France. Mutiska uzstāšanās.
19. Skride, A., Rudzītis, A., Zakke, I., Ērglis, A. Agrīna pulmonālās arteriālās hipertensijas diagnostika sistēmas sklerodermijas slimniekiem. RSU zinātniskā konference; 2011. gada 14.–15. aprīlis, Rīga. Tēzes.
20. Skride, A., Rudzītis, A., Zakke, I., Ērglis, A. Slodzes tolerances uzlabošanās pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem terapijā, lietojot sildenafilu. RSU zinātniskā konference; 2011. gada 14.–15. aprīlis, Rīga. Tēzes.
21. Skride, A., Rudzitis, A., Zakke, I., Erglis, A. Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension in Latvia. PHA's International Pulmonary Hypertension Conference & Scientific sessions. June 25–27, 2010. Garden Groove, California, USA. Tēzes.
22. Skride, A., Rudzītis, A., Zakke, I., Ērglis, A. Pulmonālās arteriālās hipertensijas prevalence Latvijā. RSU zinātniskā konference; 2010. gada 18.–19. marts, Rīga. Tēzes.

PATEICĪBAS

Promocijas darba autors izsaka vislielāko pateicību:

darba vadītājam profesoram Aivaram Lejniekam par vērtīgiem padomiem un atbalstu promocijas darba tapšanas laikā;

darba zinātniskajam vadītājam profesoram Andrejam Ērglim par atbalstu, strukturētajiem padomiem un atbalstu reto slimību projektu īstenošanā;

profesorei Sandrai Lejniecei;

VSIA „Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca” Latvijas Kardioloģijas centra kolektīvam, īpaši – maniem kolēģiem Dr. Aināram Rudzītim, *Dr. med.* Indulim Kumsāram, virsmāsai Aļonai Grāvei un medmāsai Dacei Venenai;

kolēģiem – radiologiem Dr. Ligitai Zvaigznei, Dr. Zandai Krastiņai, Dr. Ilzei Priedītei; reimatologiem – Dr. Initai Buliņai, Dr. Jūlijai Zepai, Dr. Santai Miķēnai; pulmonoloģei Zaigai Kravalei; ehokardiogrāfijas speciālistei Gintai Kamzolai – par profesionālām konsultācijām;

maniem kolēģiem Austrijā – profesorei Irenei Langai (*Irene Lang*), profesoram Valteram Klepetko (*Walter Klepetko*), profesoram Šarokham Taghavi (*Shahrokh Taghavi*); Polijā – profesoram Andžejam Bedermanam (*Andrzej Biederman*);

kolēģiem Dr. Kristapam Šablinskim un Dr. Danai Kigitovičai par palīdzību pacientu datu apkopošanā.

Sirsnīgs paldies manai ģimenei un draugiem par atbalstu, izturību un izpratni doktorantūras studiju un promocijas darba tapšanas laikā.

PIELIKUMI

Zinātniskās iestrādes

Publikācijas dažādos medicīniskās preses izdevumos

1. Skride, A., Dzelve, P. Pulmonālā hipertensija. MEDICUS BONUS, 13.09.2016.
2. Skride, A., Rudzītis, A., Šablinskis, K., Lejnieks, A. Hroniskas trombemboliskas plaušu hipertensijas iemesls. Doctus, 2016, jūn.
3. Skride, A., Rudzītis, A., Vilde, R., Šablinskis, K. Plaušu hipertensija. Elpas trūkuma diferenciāldiagnoze. Doctus, 2016, janv., 24.–26. lpp.
4. Skride, A., Ivanova, J., Lesiņa, K., Šablinskis, K. Plaušu hipertensija un reimatoloģija. Doctus, 2015, janv., 35.–38. lpp.
5. Skride, A., Mīlbergs, K., Šablinskis, K. Plaušu transplantācija. Doctus, 2014, apr., 18.–22. lpp.
6. Skride, A., Rudzītis, A., Akermane, R., Ērglis, A., Šablinskis, K. Hroniska trombemboliska plaušu hipertensija. Doctus, 2013, dec., 12.–14. lpp.

Pedagoģiskā darbība

RSU Medicīnas fakultātes Iekšējgo slimību katedras pasniedzējs – kopš 2013. gada, katedras asistents – kopš 2014. gada. Līdzdalība rezidentu apmācībā dažādu specialitāšu programmās.

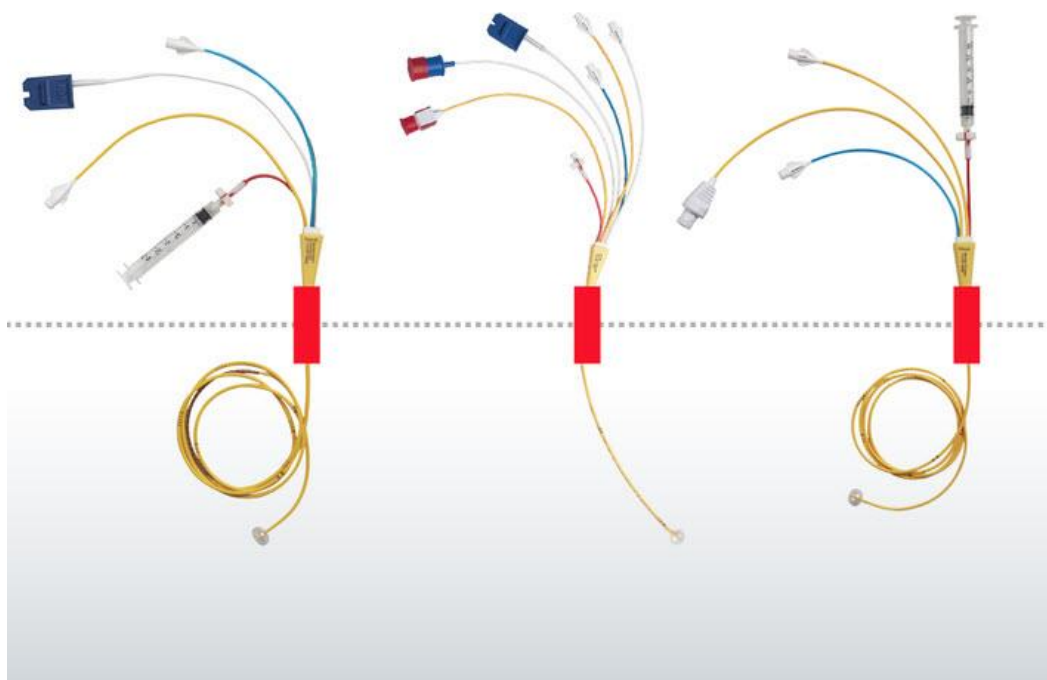
Darbs profesionālajās asociācijās

Latvijas Reto slimību speciālistu asociācijas dibinātājs un vadītājs, Starptautiskās plaušu hipertensijas asociācijas biedrs, Eiropas Kardiologu biedrības Pulmonālās cirkulācijas un labā kambara funkcijas darba grupas īstenais loceklis.

Sirds labo daļu katetrizācijas procedūrā izmantojamās ierīces



1. att. *GE Healthcare* angiogrāfs



2. att. Swan–Ganz katetrs



3. att. *OPTI™ CCA-TS* asins gāzu analizators



4. att. Multifunkcionāls katetrs (*multipurpose catheter*)

Slimnieku apskates lapa

Slimības vēstures Nr. _____

Gads / datums / laiks _____

Vārds, uzvārds: _____

Sūdzības / slimības anamnēze: _____

Sirds un asinsvadu slimības: _____

Plaušu slimības: _____

Kuņģa un zarnu trakta slimības: _____

CNS slimības: _____

TBC: _____

Hepatīti: _____

Cukura diabēts: _____

Citas slimības: _____

Medikamentu panesamība: _____

Asins transfūzijas: _____

Grūtniecība / dzemdības: _____

Pārciestās operācijas: _____

Pacienta objektīvā izmeklēšana

Objektīvais stāvoklis: _____

Vispārējais stāvoklis: labs / apmierinošs / vidēji smags / smags / ļoti smags:

Āda: _____ Barojums: _____ Mutes dobums: _____

Tūska: _____

Apakšstilbu vēnu varikozitāte: _____

Plaušas: elpošana – vezikulāra / novājināta / neizklausāma:

Vēders: mīksts / sasprindzināts / sāpīgs / nesāpīgs / peritoneja kairinājuma simptomi ir / nav:

Aknas nepalpējas / palpējas _____ cm zem ribu loka; patoloģiski veidojumi: ir / nav

Nieres: _____

Sirdsdarbība: _____

Ritmiska:

Neritmiska:

Asinsspiediens: _____

Toņi: _____

Trokšņi: _____

Ehokardiogrāfijas dati, ieskaitot LKSS mm/Hg (datums):

Klīniskā diagnoze:

Ārsta paraksts /zīmogs/

Sešu minūšu iešanas testa veidlapa

Sešu minūšu iešanas tests

Pacients: _____ Datums: _____

Rādītājs	Pirms testa	Pēc testa
Pulss x/min		
TA, mmHG, kreisā roka		
TA, mmHG, labā roka		
SpO ₂ , %		

Noietais attālums metros: _____

FK klase: _____ (I FK: > 550 m; II FK: 425–550 m; III FK: 150–425 m; IV FK: < 150 m)

Piezīmes:

Speciālists: _____ Datums: _____

O₂ – oksimetrijas protokols

Pacients (Vārds, uzvārds) _____

Datums _____

Ārsts _____

Māsa _____

Piezīmes:	O ₂ – piesātinājums SaO ₂					Hb (g/dl)				
Asins paņemšanas vieta										
<i>V. cava superior</i>										
<i>V. cava inferior</i>										
LĀ										
LK										
LPA										
KPA										
PA stumbrs										
PL kapilāri sin.										
PL kapilāri dx.										
Plaušu vēna sin.										
Plaušu vēna dx.										
KK										
<i>Ao descendens</i>										
<i>Ao ascendens</i>										
<i>A. femoralis</i>										
KĀ										

Fick

Qp: _____ l/min PVR _____ Wood vienības

Qs: _____ l/min SVR _____ Wood vienības

Qp/Qs: _____

Sirds katetrizācijas protokols

Datums.....

Vārds, uzvārds

Dzimšanas gads.....

Nodaļa.....

Slimības vēstures Nr.

Svars..... kg

Augums..... cm

Ķermeņa virsmas laukums..... m²

TA...../..... mmHg

Pulss.....x min

Spiediens, mmHg	Sistol.	Diastol.	Vidējais	Pēc vazodilatācijas
Labais priekškambaris (RA)				
Labais kambaris (RV)				
Plaušu artērija (PA)				
Plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens (PCWP)				
Aorta (Ao)				
Kreisais kambaris (LV)				

Vazodilatācijas tests O adenoziņš O epoprostenols O NO

Hemodinamika	Miera stāvoklī	Pēc VD testa
CO (l/min)		
CO (l/min/m ²)		
PVR (Wood vienības)		
PVRI (Wood vienības/m ²)		
SVR (Wood vienības)		
SVRI (Wood vienības/m ²)		

Slēdziens: _____

Sirds labās puses katetrizācija

VSIA „Paula Stradiņa Klīniskā
universitātes slimnīca”

Slimības vēstures Nr.

LATVIJAS KARDIOLOĢIJAS CENTRS

Pilsoņu iela 13, Rīga, LV-1002,
Tel. 6706 9327

Cien. pacient / –e,

Jums ir vairāki simptomi, kas var liecināt par retu, nopietnu saslimšanu – **pulmonālu hipertensiju (PH)**, kam ir raksturīga sirds labās puses paplašināšanās, spiediena plaušu asinsvados paaugstināšanās. Tas traucē normālu sirds darbu un rada vairākus raksturīgus simptomus, sevišķi fiziskās slodzes laikā: elpas trūkumu, sāpes krūtīs, galvas reiboni, ģīboni, aritmiju. Tās precizēšanai ir nepieciešama sirds labās puses katetrizācija. To veic lokālajā (vietējā) anestēzijā caur kakla vai kājas vēnu. Tiek ievadīta īpaša zonde un izmērīts spiediens sirds labajā pusē un plaušu artērijā. Pēc nepieciešamības tiek veikts vazodilatācijas tests ar īpašiem asinsvados paplašinošiem medikamentiem. Šis izmeklējums ļaus Jūsu ārstam izvēlēties atbilstīgu medikamentozo terapiju.

Sirds labās puses katetrizācija tiek veikta, arī lai novērtētu terapijas efektu.

Ir jāreķinās, ka dažkārt procedūras laikā rodas komplikācijas – asiņošana no punkcijas vietas cirksnī, šķidruma uzkrāšanās sirds somiņā, sirds ritma traucējumi.

Procedūras letalitāte – 0–1 %.

Pēc procedūras Jums 2–3 stundas jāievēro gultas režīms.

Sīkāk uz Jūs interesējošiem jautājumiem atbildēs Jūsu ārstējošais ārsts.

Es,.....
(vārds, uzvārds, personas kods)

apstiprinu, ka ārstējošais ārsts man saprotamā veidā ir sniedzis informāciju par manu slimību un tās diagnosticēšanas būtību. Man pilnīgi ir izskaidrota procedūras nepieciešamība, norise, risks, iespējamās komplikācijas, kā arī to novēršanas iespējas. Pilnīgi piekrītu piedāvātajai sirds labās puses katetrizācijai.

Pacients
(paraksts, atšifrējums)

Slimnīcas ārstējošais ārsts
(paraksts, tab. Nr., zīmogs)

Rīgā 20... gada

Vispārīga informācija par nacionālajiem un multinacionālajiem PH reģistriem Eiropā

PH reģistrs	Centru skaits	Zinotais reģistra lielums, n	Pētījuma kohorta	Pētījuma dizains un laika periods	Pētījuma populācija, n	Diagnoze, n (%)						Incidence / prevalence
						PAH					HTEPH	
						Idiopātiska	CTD	CHD	Cits	Kopā		
Latvijas	1	503	PAH un CTEPH, vecums – ≥ 18 gadu	Prospektīvs, 2007–2016	174, 100 % incidenti	53 (41)	23 (18)	49 (38)	5 (4)	130 (75)	44 (25)	PAH: 13,7 / 45,7 gad./MI; IPAH: 7,6 / 18,3 gad./MI; CTEPH: 5,1 / 15,7 gad./MI
Portugāles (Baptista et al., 2013)	5	188	PAH un CTEPH, vecums – > 14 gadu	Prospektīvs, 2008–2010	79, 100 % incidenti	17 (37)	12 (26)	10 (22)	7 (15)	46 (58)	33 (42)	PAH: 1,5–2,2 / – gad./MI
Spānijas (REHAP; Escribano–Subías et al., 2016; Escribano–Subías et al., 2012)	31	1162	PAH un CTEPH, vecums – > 14 gadu	Retrospektīvs, 1998–2006; prospektīvs, 2007–2008	1028, 16 % incidenti	314 (36)	157 (18)	167 (19)	228 (27)	866 (84)	162 (16)	PAH: 3,7 / 16 gad./MAI; IPAH: 1,2 / 5,6 gad./MAI; CTEPH: 0,9 / 3,2 gad./MAI
			CTEPH, vecums – > 14 gadu	Retrospektīvs, janv.–dec., 2006; prospektīvs, 2007–2013	391, incidenti un prevalentī	—	—	—	—	—	391 (100)	—

PH reģistrs	Centru skaits	Zinotais reģistra lielums, n	Pētījuma kohorta	Pētījuma dizains un laika periods	Pētījuma populācija, n	Diagnoze, n (%)						Incidence / prevalence
						PAH					HTEPH	
						Idiopātiska	CTD	CHD	Cits	Kopā		
Zviedrijas (SPAHR; Radegran et al., 2016)	7	944	PAH un CTEPH, vecums – ≥ 18 gadu	Prospektīvs, 2008–2014	640, 100 % incidenti	227 ^b (50)	140 (31)	61 (13)	29 (6)	457 (71)	183 (29)	PAH: 8 / 49 gad./MI; IPAHR, HPAH: 5 / 25 gad./MI; CTEPH: 2 / 19 gad./MI
Dānijas (Korsholm et al., 2015)		1142	PAH	Prospektīvs, 2000–2012	134, 100 % incidenti	43 (32)	31 (23)	48 (36)	12 (9)	134 (100)	—	—
Šveices (Mueller–Mottet et al., 2015)	13	1119	Visas PH grupas, vecums – ≥ 18 gadu	Prospektīvs, 1998–2012	960, 97 % incidenti	308 (60)	94 (18)	41 (8)	74 (14)	517 (54)	249 (26)	—
Gīsenes (Gi–PH–Reg: Gall et al., 2017)	1	2067	Visas PH grupas	Prospektīvs, 1993–2011	2067, 90 % incidenti	294 (43)	145 (21)	91 (13)	155 (23)	685 (33)	459 (22)	—
ASPIRE (Hurdman et al., 2012)	1	1344	Visas PH grupas, vecums – ≥ 18 gadu	Prospektīvs, 2001–2010	1344, 100 % incidenti	175 (29)	188 (31)	198 (33)	39 (7)	600 (45)	242 (18)	PAH ^c : 0,9–6,1 / – gad./MI; IPAHR ^c : 0,3–2,1 / – gad./MI; CTEPH ^c : 0,3–3,7 / – gad./MI

PH reģistrs	Centru skaits	Zinotais reģistra lielums, n	Pētījuma kohorta	Pētījuma dizains un laika periods	Pētījuma populācija, n	Diagnoze, n (%)						Incidence / prevalence
						PAH					HTEPH	
						Idiopātiska	CTD	CHD	Cits	Kopā		
Lielbritānijas un Īrijas (Ling et al., 2012; Cannon et al., 2016)	8	500	IPAH, HPAH, ar anoreksigēnu lietošanu asociēta PAH, vecums – ≥ 18 gadu	Prospektīvs, 2001–2009	482, 100 % incidenti	448 (93)	—	—	34 (7)	482 (100)	—	IPAH, HPAH un ar anoreksigēnu lietošanu asociēta PAH: 0,7–1,1 / 6,6 gad./MAI
		880	CTEPH, vecums – ≥ 18 gadu	Prospektīvs, 1997–2012	880, 100 % incidenti	—	—	—	—	880 (100)		
Francijas (Humbert et al., 2006)	17	674	PAH, vecums – ≥ 18 gadu	Prospektīvs, 2002–2003	674, 18 % incidenti	264 (39)	103 (16)	76 (11)	231 (34)	674 (100)	—	PAH: 2,4 / 15 gad./MAI; IPAH: 1,0 / 5,9 gad./MAI
COMPERA (Hoeper, 2013)	28	2654	IPAH, vecums – ≥ 18 gadu	Prospektīvs, 2007–2011	587, 100 % incidenti	587 (100)	—	—	—	587 (100)	—	—
Starptautiskais HTEPH (Delcroix et al., 2016)	27	679	CTEPH, vecums – ≥ 18 gadu	Prospektīvs, 2007–2009	679, 100 % incidenti	—	—	—	—	—	679 (100)	—