

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

### Наименование на заболяването

Първичната белодробна артериална хипертония - пБАХ /синоним: Идиопатична белодробна артериална хипертония - иБАХ/ принадлежи към група I.1 от Ръководството на Европейското кардиологично дружество за белодробна хипертония, публикувано септември, 2015 година. (1, 4, 12)

### Определение на заболяването

Първичната /идиопатична/ белодробна артериална хипертония /пБАХ/ е хемодинамично и патофизиологично състояние, което се дефинира като повишение на средното белодробно артериално налягане /РАРm/ > 25 mm Hg в покой, оценявано главно чрез дясна сърдечна катетеризация /ДСК/. По принцип БАХ /белодробна артериална хипертония/ е клинична проява, която се характеризира от наличие на прекапилярна белодробна хипертония в отсъствие на други причини за такова повишаване, резултат от белодробни заболявания или хронична тромбоемболична белодробна хипертония. (4, 7, 40) Белодробната артериална хипертония /БАХ/ включва различни форми на клинична изява, които имат почти идентична клинична картина и патологични изменения в белодробната микроциркулация. Последната клинична класификация е публикувана през м. септември 2015 година, представена на Европейския конгрес по кардиология. Класификацията разпределя състоянията, определяни като белодробна хипертония в 5 групи. Първичната /идиопатична/ белодробна артериална хипертония/, белодробната хипертония, свързана с прогресивна системна склероза /системна склероза – рубрика на МКБ/ и синдромът на Айзенменгер са поставени между заболяванията от група I на белодробна артериална хипертония. (12)

Етиологията на първичната /идиопатична/ белодробна артериална хипертония /пБАХ/ все още не е напълно ясна, но се допуска, че основна роля в патогенезата играе наличието на дисфункция на ендотелните клетки в стената на белодробната артерия. Тази дисфункция се изразява в нарушен синтез на азотен окис, намалена продукция на простаглицлин, увеличена концентрация на ендотелин – 1. намесват се и възпалителни механизми, които също допринасят за развитието на заболяването. Установяват се и имунни нарушения, които възникват като отговор на възпалителни процеси /повишени нива на IL-1 и IL-6/.

Белодробната артериална хипертония може да се развие също така във всеки етап от еволюцията на вродена шънтова сърдечна малформация. Белодробната хипертония в тези случаи не се различава етиологично и патогенетично от първичната /идиопатична/ белодробна артериална хипертония. Налице са обаче съществени разлики по отношение на патофизиологията и лечението на двете форми. (29)

Диагнозата пБАХ се основава в началото на клиничната симптоматика и физикалния преглед. Клиничната симптоматика по принцип не е специфична и може да включва оплаквания от задух, умора, слабост, ангина, суха кашлица и синкопални прояви. Симптомите в покой се изявяват само при напреднали случаи. Изявите на първична белодробна хипертония биха могли да бъдат модифицирани от коморбидности, които водят до допълнително повишаване налягането в артерия пулмоналис или са свързани с развитие на белодробна хипертония впоследствие. (12, 23, 44)

На този етап генетичните изследвания са разнообразни, но все още не са открити патогмонични тестове в тази насока. При първичната белодробна хипертония например са наблюдавани мутации в BMPR2. Хетерозиготни мутации се свързват с около 75% от случаите с фамилна белодробна артериална хипертония, наблюдават се също спонтанни мутации, ALK1 мутации и други изключително редки мутации с неизвестна

роля в патогенезата на заболяването. Състояния, които биха могли да се свържат с висока вероятност за поява на първична белодробна хипертония, са например колагенна съдова болест, хиперкоагулопатии и други. Възможно е също така някои от генните изменения да модифицират риска от поява на белодробна хипертония, като например гените, свързани със синтеза на азотен окис, със серотонинови транспортерни протеини, с простаглицлиновите рецептори, с бета- адренергичните рецептори, аномалии в калиевите канали и много други. (8, 12, 23)

Лечението на пациентите с първична /идиопатична/ белодробна артериална хипертония изисква комплексност, която включва начална оценка на тежестта на заболяването, периодична оценка на ефекта от лечението, медикаментозно лечение и/или хирургическо лечение. В момента се приема, че лечението се движи в три основни стъпки: общи мерки, поддържаща терапия, вазореактивни тестове. Втората стъпка включва начално лечение с калциеви антагонисти при вазореактивни пациенти, или специфични медикаменти, утвърдени за лечение на белодробна хипертония, съобразно прогностичния риск. Третата стъпка включва: комбинации от медикаменти, интензивно лечение, интервенционални методи, белодробна трансплантация. (2, 3, 5, 6, 9, 10, 12, 15, 18, 21)

#### **Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)**

I27.0 – първична белодробна хипертония

#### **Код на заболяването по Orpha code**

ORPHA422 - Idiopathic and/or familial pulmonary arterial hypertension

#### **Епидемиологични данни за заболяването в Република България**

Епидемиологичните данни за разпространеността на първичната /идиопатична/ белодробна артериална хипертония, са базират върху спорадични проследявания, клинични изпитвания и най-вече върху регистри за заболяването.

За първи път от началото на 2011 година до момента въз основа на изграден алгоритъм и 4 референтни центрове в Р България са идентифицирани, проследени и лекувани около 93 пациенти с първична /идиопатична/ белодробна артериална хипертония. Честотата на заболяването в България е средно 14 случая на 1 млн. население /по данни на НЗОК/. Съотношение жени/мъже е 1,2. (11)

Данни за смъртността между българската популация пациенти се базират също върху източници на НЗОК, съобразно броя на обхванатите за лечение пациенти до момента. Смъртността при пациентите с първична /идиопатична/ белодробна хипертония общо при проследените от 2011 година пациенти е – около 20% за пет години, средно годишно смъртността варира от 5 до 12%. (8, 11)

#### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Георгиев Б, А Александров, Е Костова, Н Гочева. Осъвременена клинична класификация на белодробната хипертония. Наука кардиология 02/2010, 53-62
2. Георгиев Б, А Александров, Н Гочева. Дългосрочни ефекти и преживяемост при терапията с ендотелин-рецепторния антагонист Tracleer (Bosentan), Наука Кардиология, 1-2/2010, 58-61
3. Георгиев Б, Е Костова, А Александров, Н Гочева. Новите възможности за терапия на белодробната артериална хипертония при синдрома на Айзенменгер. Наука кардиология 06/2010, 301-306
4. Георгиев Б, Е Костова, А Александров, Н Гочева. Какво представлява, как се извършва и какъв е смисълът от провеждането на 6-минутен тест с ходене. Наука Кардиология, 5, 2010, 213-220
5. Георгиев Б, Е Костова, Н Гочева. Ролята на ендотелин-рецепторните антагонисти в лечението на белодробната артериална хипертония. Босентан и неговият двоен

механизъм на действие. Наука пулмология 3-4/2010, 48-54

6. Георгиев Б, Е Костова, Н Гочева. Босентан в терапията на белодробната артериална хипертония: фокус върху пациентите с леко изразена симптоматика. Наука кардиология 05/2010, 250-256
7. Гочева Н. Научна сесия на тема: Белодробна хипертония. VII Научна конференция „От науката до леглото на болния”, 2-4 октомври, 2015
8. Гочева Н. Научен симпозиум на тема: Белодробна артериална хипертония. VII Научна конференция „От науката до леглото на болния”, 2-4 октомври, 2015
9. Гочева Н. Лечебни стратегии при БАХ: Комбинирана терапия и алгоритми. XII конгрес по кардиология, Албена, 2010
10. Гочева Н. Белодробна артериална хипертония – лечение. VII Научна конференция „От науката до леглото на болния”, 2-4 октомври, 2015
11. Гочева Н, М Цонзарова - Протоколи – НЗОК
12. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
15. Epoprostenol, iloprost, sitaxentan and sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in adults. National institute for health and clinical excellence. Overview
18. Galiè N, PA Corris, A Frost et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25):D60-72.
21. Hebert A, UR Mikkelsen, U Thilen et al. Bosentan Improves Exercise Capacity in Adolescents and Adults After Fontan Operation, The TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) Study. Circulation. 2014; 130: 2021-2030
23. Hoepfer MM, J Simon R Gibbs. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. Eur Respir Rev. 2014;23(134):450-7.
29. Lang IM, R Benza. Pulmonary hypertension: chapters of innovation and tribulation. European Heart Journal 2012;33, 961–968
40. Simonneau G, MA Gatzoulis, I Adatia et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25):D34-41.
44. Vonk-Noordegraaf A, F Haddad, KM Chin et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25):D22-33.

Библиографската справка със съответния номер за всяка публикация е посочена в списъка след заявлението.

#### **Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

Честотата на случаите с първична /идиопатична/ белодробна артериална хипертония значимо се различава на глобално ниво в Европа, САЩ и други страни. Във Великобритания честотата на заболяването е около 15-52 случая на 1 млн. население; отношението жени/мъже е 1,8. За САЩ е установено, че честотата на белодробната артериална хипертония, независимо от нейната етиология, е около 4,5 – 12,3 случая на 1 милион население. Най-общо се счита, че за света честотата се оценява около 1-3,3 за 1 милион население за година за първична /идиопатична/ белодробна артериална хипертония и 1,75 – 3,7 за 1 милион население за хронична тромбоемболична белодробна хипертония. (12, 13, 26, 30, 31)

Няколко регистъра в Европа и САЩ предоставят основната база съвременни данни относно епидемиологията на заболяването: US NIH, US PHC, Scottish-SMR, US REAVEAL, френски, испански, английски регистри, китайски и нов китайски регистър, регистър на болницата Mayo. (4, 13, 16)

Според едни от най-големите регистри като например шотландския регистър, честотата на първичната /идиопатична/ белодробна хипертония е 48% между пациентите с

белодробна артериална хипертония от всички подгрупи. Шотландският ретроспективен регистър посочва честота за белодробна хипертония /независимо от етиологията/ общо 7,6 на 1млн. население Най-големия френски регистър, който е и проспективен, посочва честота 2,6 на 1млн. население общо за всички случаи с белодробна хипертония и специално за първична /идиопатична/ белодробна хипертония – 1,0/1 млн. население. Френският регистър открива 39% пациенти с първична /идиопатична/ белодробна хипертония между всички пациенти с белодробна хипертония изобщо, Отношението жени/мъже е 1,9, а средната възраст на пациентите е  $50 \pm 15$  години и е почти идентична за двата пола. (13, 27, 37)

Данни за заболяване в Европейския съюз могат да бъдат получени и от по-големите регистри на отделните страни. Английският регистър посочва честота 1,1 / 1 млн. население.

Преживяемостта, оценена на базата на тези регистри, е средно 89% годишно за първична /идиопатична/ белодробна хипертония и 88% общо за всички пациенти с белодробна хипертония,, като този процент намалява за следващите години от наблюдението.

През 2013 година е публикувано проучване, базирано върху всички големи регистри по света, което изследва възможността за изграждане на прогностична скала за преживяемост при пациентите с белодробна хипертония. Фундаментален е изводът, че преживяемостта през последните години при пациентите с първична /идиопатична/ белодробна хипертония е увеличена поради по-широкото разпространение на съвременен лечение. Участието в международни регистри е ключово за постигане на положителни резултати. (12, 16, 25, 34)

#### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

4. Георгиев Б, Е Костова, А Александров, Н Гочева. Какво представлява, как се извършва и какъв е смисълът от провеждането на 6-минутен тест с ходене. Наука Кардиология, 5, 2010, 213-220
12. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
13. Burger CD, Long PK., Shah MR et al. Characterization of first-time hospitalizations in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension in the REVEAL registry. Chest. 2014;146(5):1263-1273.
16. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP et al. REVEAL Registry: Correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. Congestive Heart Failure 2011;17(2): 56–63
25. Howard L, O Sitbon. Assessing prognosis in PAH – Which are the parameters? Pulmonary hypertension management – Bridging Present and future, Convention Centre Dublin (CCD), Dublin, Ireland, 12–13 May 2012
26. Humbert M, G. Simonneau. A decade of achievement in pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2011; 20:122, 215–217
27. Humbert M, O Sitbon, A Chaouat et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(9):1023-30.
30. McGoon MD, M Humbert. Pulmonary Arterial Hypertension: Epidemiology and Registries. Advances in Pulmonary Hypertension. 2014;13:1: 21-26.
31. McGoon MD, RL Benza, P Escribano-Subias et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25):D51-9.
34. Nickel N, H Golpon, M Greer et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2012;39(3):589-96.
37. Pulmonary Arterial Hypertension: Study guide for maintenance of certification. AHA

<p>Библиографската справка със съответния номер за всяка публикация е посочена в списъка след заявлението.</p>
<p><b>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</b></p>
<p>Честотата на първичната /идиопатична/ белодробна артериална хипертония в Р. България, определена върху броя на обхванатите пациенти от 2011 година насам, напълно отговаря на изискванията за „рядко заболяване”, дефинирани в Закона за здравето на МЗ /14 заболели на 1 млн. население/.</p>
<p><b>Критерии за диагностициране на заболяването</b></p>
<p>Диагнозата на белодробната хипертония се базира върху клиничните прояви и изследвания. Въз основа на тях Ръководството на Европейското кардиологично дружество препоръчва изграждане на диагностичен алгоритъм за диагностична стратегия. (12)</p> <p>Клиничната симптоматика на първичната /идиопатична/ белодробна хипертония не е специфична: задух при усилие, умора, слабост, болки, суха кашлица, синкопи. Проявите могат да бъдат модифицирани в зависимост от етиологичните причини, с които се свързва появата на заболяването.</p> <p>Основните изследвания, върху които се основава диагнозата са: електрокардиограма, рентгенография, ехокардиография, тестове за белодробна функция и газов анализ, компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс, кръвни тестове, имунология, дясна сърдечна катетеризация с вазореактивен тест, белодробна ангиография. Комбинацията от данни позволява пациентите да бъдат класифицирани като такива с висока, интермедиерна и ниска вероятност за първична /идиопатична/ белодробна хипертония. Дясната сърдечна катетеризация /ДСК/ е необходима за потвърждаване диагнозата на белодробна хипертония, за оценка на тежестта на хемодинамичните изменения и за извършване на вазореактивен тест. ДСК се извършва в експертни центрове за диагноза, лечение и проследяване на пациенти с първична /идиопатична/ белодробна хипертония. (12, 25)</p> <p>Диагностичният алгоритъм стартира веднага при наличие на суспекция за първична белодробна хипертония. В случаи на висока или интермедиерна вероятност за проява на заболяването /клинична симптоматика, ЕКГ, рентгенография, компютърна томография/ се уточнява възможността за наличие на болест на лявото сърце или белодробно заболяване. При наличие на тежка белодробна артериална хипертония /деснокамерна дисфункция и изключено съучастие на белодробна болест/, пациентите се насочват към експертни центрове, където задължително се извършва дясна сърдечна катетеризация. Експертните центрове определят тежестта на заболяването при пациенти с белодробна хипертония и конкретния риск при отделния пациент /влошаване на заболяването и настъпване на смърт/. (11)</p>
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>
<p>11. Гочева Н, М Цонзарова - Протоколи – НЗОК  12. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension  25. Howard L, O Sitbon. Assessing prognosis in PAH – Which are the parameters? Pulmonary hypertension management – Bridging Present and future, Convention Centre Dublin (CCD), Dublin, Ireland, 12–13 May 2012</p> <p>Библиографската справка със съответния номер за всяка публикация е посочена в списъка след заявлението.</p>
<p>Критериите за диагностика, лечение и проследяване на заболяването са формулирани в Ръководство на Европейското кардиологично дружество, представено и публикувано на Европейския конгрес по кардиология, август, 2015 година и базирано върху</p>

предшестващи клинични проучвания, регистри и научни изследвания. (12, 42)  
Въз основа на посоченото ръководство на Европейското дружество по кардиология в България са разработени критерии за диагностициране на заболяването първична /идиопатична/ белодробна хипертония, които се използват като основа за схеми на лечение /НЗОК – Изисквания на НЗОК за лечение при пациенти с първична белодробна хипертония, белодробна хипертония при системна склероза и синдром на Айзенменгер, автори проф. Нина Гочева и проф. Маргарита Цонзарова/. (11, 12)

#### **Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Алгоритъмът за диагноза на заболяването първична /идиопатична/ белодробна хипертония в България е базиран върху Ръководството на Европейското кардиологично дружество и се използва като задължителен критерий за идентифициране и лечение на заболяването в изискванията на НЗОК. Алгоритъмът включва: оценка на симптоматиката, физикален преглед, изследвания /ЕКГ, ехокардиография, рентгеново изследване, други образни методи/. При висока или наличие изобщо на вероятност за белодробна хипертония, пациентите се реферират към експертни центрове за осъществяване на специални изследвания и окончателно потвърждаване на диагнозата. (11, 12)

#### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

11. Гочева Н, М Цонзарова - Протоколи – НЗОК  
12. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension  
42. Strange G, E Gabbay, F Kermeen et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulm Circ.* 2013;3(1):89-94.  
Библиографската справка със съответния номер за всяка публикация е посочена в списъка след заявлението.

#### **Алгоритми за лечение на заболяването**

Изграждането на терапевтичен алгоритъм по отношение на първичната /идиопатична/ белодробна артериална хипертония, стартира още през 1998 година на 2-рия световен симпозиум по въпросите на белодробна хипертония в Евиан, Франция. Пет години по-късно на 3-тия световен симпозиум в Италия алгоритъмът за лечение на БАХ се обогатява и разширява, включвайки нови медикаменти и лечебни подходи. Въпреки прогреса във фармакотерапията, свързан с намаление на морбидността и смъртността, персистирането на лимитиращи симптоми и лошият изход все още са във фокуса на вниманието. Лечебният алгоритъм в момента може да бъде разделен на три основни зони на внимание: 1. Общи мерки /реhabилитация, натоварване, психосоциална поддръжка, бременност, ваксинации/, поддържащо лечение с антикоагуланти, диуретици, дигиталис, кислород, изграждане на референтни центрове, остър вазореактивен тест, хронично лечение с калциеви антагонисти; 2. Специфично лечение – моно- или двойна комбинация от медикаменти с влияние върху патофизиологичните вериги на заболяването; 3. Оценка на приложеното лечение – клиничен отговор към терапията, изграждане на нови комбинации от медикаменти, други интервенционални процедури.

Общите мерки за лечение на БАХ включват: препоръки за избягване на бременност, имунизации, психосоциална подкрепа, тестове с дозирано натоварване, при необходимост от планова хирургия да се използва епидурална анестезия, кислородотерапия. Препоръките за приложение на поддържащо лечение включват: използване на диуретици, кислородолечение, перорални антикоагуланти, корекция на подлежаща анемия. След оценка на риска и извършване на вазореактивен тест в референтен център се определя начало на лечението с калциеви антагонисти. Пациенти, които не отговарят на вазореактивен тест, стартират лечение с моно- или комбинирана

терапия с енотелин-рецепторен антагонист, фосфодиестеразни инхибитори и/или простаноиди, в някои случаи се препоръчва лечение с IP-рецепторен антагонист. Алгоритъмът на лечение /2015 година/ дефинира ефикасността на групата простаноиди въз основа на която се изгражда лечебната схема при пациенти с изостряне на заболяването или при пациенти в IV ФК. В алгоритмичната схема се определя ефикасността от последователното включване на комбинация от медикаменти или на едномоментното стартиране на лекарствени комбинации. Една от важните функции на референтните центрове в лечението на пациентите с БАХ е преминаване в следващата стъпка на лечебния алгоритъм т.е. определяне необходимостта от извършване на септостомия или преминаване към белодробна трансплантация.

Лечебните схеми са оценени чрез рандомизирани клинични проучвания, главно при пациенти с първична /идиопатична/ белодробна хипертония, Лечебният алгоритъм е различен за пациенти от други клинични групи и специално за пациенти с белодробна хипертония на базата на левостранна сърдечна болест или на базата на белодронно заболяване. В алгоритмичната схема са посочени само медикаменти, официално утвърдени за лечение на белодробна хипертония от регулаторните органи - ЕМА и FDA. (4, 9,12, 15, 17, 18, 32, 33)

#### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

4. Георгиев Б, Е Костова, А Александров, Н Гочева. Какво представлява, как се извършва и какъв е смисълът от провеждането на 6-минутен тест с ходене. Наука Кардиология, 5, 2010, 213-220
9. Гочева Н. Лечебни стратегии при БАХ: Комбинирана терапия и алгоритми. XII конгрес по кардиология, Албена, 2010
12. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
15. Epoprostenol, iloprost, sitaxentan and sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in adults. National institute for health and clinical excellence. Overview
17. Galiè N. Treating PAH in 2012 – An expert opinion. Pulmonary hypertension management – Bridging Present and future, Convention Centre Dublin (CCD), Dublin, Ireland, 12–13 May 2012
18. Galiè N, PA Corris, A Frost et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25):D60-72.
32. McLaughlin V. Treatment goals in PAH – Raising the bar. Pulmonary hypertension management – Bridging Present and future, Convention Centre Dublin (CCD), Dublin, Ireland, 12–13 May 2012
33. McLaughlin VV, SP Gaine, LS Howard et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25):D73-81.

Библиографската справка със съответния номер за всяка публикация е посочена в списъка след заявлението.

#### **Алгоритми за проследяване на заболяването**

В Европейското ръководство за белодробна хипертония (12) специално внимание се обръща на необходимостта от периодична оценка на тежестта на заболяването при всеки конкретен пациент. Тази оценка се извършва задължително в референтен център. Референтните центрове отговарят и за проследяване на пациентите с белодробна хипертония. Алгоритъмът за проследяване включва: периодична оценка през 3-6 месеца независимо от състоянието на пациентите, за оценка на клиничния отговор към лечението и/или при промяна в лечебната схема през 3-6 месеца, проследяване при клинично влошаване. При всяко явяване на пациентите в референтния център се изисква извършване на: медицинска оценка на етапа на заболяването вкл. тежестта му, ЕКГ, 6-минутен тест с натоварване, компютърна томография, дясна сърдечна

катетеризация. (11, 12, 24, 36)

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

11. Гочева Н, М Цонзарова - Протоколи – НЗОК
  12. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
  24. Howard LS, J Grapsa, D Dawson et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. Eur Respir Rev. 2012;21(125):239-48.
  36. Position paper. The relationship between 6 MWD and clinical outcome in PAH.
- Библиографската справка със съответния номер за всяка публикация е посочена в списъка след заявлението.

**Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

Още през 2009 година Ръководствата за белодробна хипертония препоръчват пациентите с БАХ да бъдат стимулирани към извършване на физическа активност в рамките на техните функционални възможности. Посочва се също така, че пациентите трябва да избягват извънредна физическа активност, която води до поява на дистрес. Препоръчително е също пациентите да упражняват натоварване, особено ако са обездвижени, под лекарско наблюдение. Тези препоръки са базирани върху рандомизирано проучване, което посоча подобрене на поносимостта към натоварване и повишаване на функционалния капацитет, както и на качеството на живота. Тези положителни прояви са наблюдавани специално при пациенти, които са участвали в програми с дозирано натоварване. Две допълнителни рандомизирани изследвания публикуват данни, които посочват, че тренираните пациенти с БАХ постигат по-високи нива на физическа активност, намаление на тежестта на умората, увеличение в разстоянието при 6- минутен тест с натоварване, подобрене в кардиореспираторната функция и качеството на живот. (12, 20, 28, 29, 36)

На този етап липсва единен алгоритъм за рехабилитация при пациентите с белодробна хипертония вкл в Европа. Няколко публикации от Австралия и САЩ обобщават лични резултати, получени при пациенти с белодробна артериална хипертония, подложени на периодично натоварване.

Ограниченията на препоръките за натоварване са свързани все още с липсата на избран оптимален метод, индивидуализиране нивото на интензитет и продължителност на натоварването. Рехабилитационните програми на този етап трябва да се прилагат само в центрове, които имат опит в кардиорехабилитацията. (38)

В международен план оценката нивата на социална интеграция, както и професионалното ориентиране и преквалификация се споменават спорадично. По принцип идиопатичната белодробна хипертония се проявява все повече в средната и след средната възраст, както и включването на нови и много по-ефективни схеми за лечение налагат изграждане на мерки за психологическа помощ на пациентите.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

12. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
20. Grünig E, N Ehlken, A Ghofrani et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Respiration. 2011;81(5):394-401.
28. Jenkins S, K Hill, NM Cecins. State of the art: how to set up a pulmonary rehabilitation program. Respiriology. 2010;15(8):1157-73.
29. Lang IM, R Benza. Pulmonary hypertension: chapters of innovation and tribulation. European Heart Journal 2012;33, 961–968
26. Position paper. The relationship between 6 MWD and clinical outcome in PAH.
38. Raskin J, D Qua, T Marks et al. A retrospective study on the effects of pulmonary



rehabilitation in patients with pulmonary hypertension. Chron Respir Dis. 2014;11(3):153-162.

Библиографската справка със съответния номер за всяка публикация е посочена в списъка след заявлението.

### **Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)**

Специални профилактични действия с доказана ефективност срещу развитие на първична /идиопатична/ белодробна артериална хипертония не са известни. (12)

Счита се, че някои мерки биха могли да удължат живота на пациентите. Такава мярка е ранното диагностициране на заболяването чрез скринингови алгоритми /комбинирано ехокардиографско изследване и оценка на белодробна функция/ особено за пациентите със склеродермия. Ранно диагностициране на пациенти с първична /идиопатична/ белодробна хипертония и прилагане на адекватно лечение би могло да има положителен ефект върху морбидността и ранната смъртност чрез превенция върху прогресията на заболяването. (14, 20) На този етап главният стремеж е да се намали времето между поява на симптоматика и диагнозата, която е средно  $47 \pm 34$  месеца, специално за пациентите с първична /идиопатична/ белодробна артериална хипертония. Това забавяне се определя от три основни фактора: по вина на пациентите, които не отчитат важността на симптоматиката; забавяне от страна на общопрактикуващите лекари, които не разпознават ранните прояви на заболяването и забавяне от страна на специалистите по отношение реферирането на пациентите към специализираните центрове. (14, 38)

Към вторичните и третични профилактичните мерки се отнасят някои общи препоръки при пациенти с известно заболяване: избягване на бременност, имунизации срещу грипни и пневмококови инфекции, психосоциална подкрепа, дозирано натоварване под лекарско наблюдение. (12)

На този етап от развитието на науката използването на геномиката и протеомиката в клиничната практика за ранна диагноза и лечение е все още немислимо. До известна степен диагностицирането на мутации в BMPR2 е оправдано при поява на фамилна идиопатична артериална хипертония. Тези пациенти имат много по-подчертано тежка клинична и хемодинамична изява на заболяването, което води до ранна и бърза еволюция към смъртен изход. Американски ръководства съветват лекарите да предлагат генетична консултация и генетично изследване при пациенти, чиято анамнеза предполага наличие на наследствена идиопатична БАХ. Членовете на семействата в риск трябва да са запознати с наличието на мутации, особено когато планират да имат деца. Репродуктивната медицина позволява няколко възможности за превенция трансмисията на наследствена първична /идиопатична/ белодробна хипертония към следващите поколения. Ако и двамата родители имат мутации на ниво BMPR2, единствената възможност за превенция на появата на дете в семейството, заплашено от поява на БАХ е съпрузите да бъдат съветвани от въздържане от бременност. (26, 35)

Проект, свързан с провеждане на генетично базирана профилактика и последващо голямо проучване в Европейския съюз чрез скрининг между членовете на семейства посредством ехокардиография в покой и по време на натоварване, показва относително по-висока честота и продължителност на хипоксемична реакция, както и на поява на трикуспидална регургитация при усилие. Този тип реакция към усилие се открива при роднини, при които се регистрират мутации в BMPR2. За да се изгради обаче алгоритъм за прилагане на определени диагностични методи с роля в профилактиката на заболяването са необходими допълнителни клинични проучвания.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

12. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
14. Coghlan G. Patients at risk of PAH – An opportunity for early detection. Pulmonary hypertension management – Bridging Present and future, Convention Centre Dublin (CCD), Dublin, Ireland, 12–13 May 2012
20. Grünig E, N Ehlken, A Ghofrani et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2011;81(5):394-401.
26. Humbert M, G. Simonneau. A decade of achievement in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2011; 20:122, 215–217
35. Petropoulos A, D Ehringer-Schetitska, P Fritsch et al. Preventing cardiac diseases in childhood. *Hell J Nucl Med*. 2015;18(1):148.
38. Raskin J, D Qua, T Marks et al. A retrospective study on the effects of pulmonary rehabilitation in patients with pulmonary hypertension. *Chron Respir Dis*. 2014;11(3):153-162.

Библиографската справка със съответния номер за всяка публикация е посочена в списъка след заявлението.

**Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба**

Съобразно изискванията, посочени в Европейското ръководство за белодробна хипертония, основно изискване е създаване на референтни центрове за пациенти с белодробна хипертония. Необходимостта от такива центрове се определя главно от факта, че белодробната артериална хипертония е рядка болест, но със сериозно отражение в обществото, тъй като засяга главно индивиди в активна възраст. Диагностицирането и главно лечението изискват висока квалификация, непрекъснато обучение и поддържане на високо професионално ниво, което именно се постига чрез изграждане на референтни центрове, където се акумулира основния брой пациенти. Друга цел на референтните центрове е приемането на нови случаи, изясняването им, оценката на риска и провеждане на стандартни и специфични изследвания за откриване на конкретната форма на БАХ. Задача на референтните центрове е а провежда обучение на лекарите, независимо от тяхната специалност, за по-ранно откриване на пациенти с белодробна хипертония, да провеждат изследователска дейност и сътрудничество с пациентските организации. Екипите в тези центрове трябва да имат достатъчен брой пациенти, които да бъдат проследявани по отношение на техния статус, ефект от провежданото лечение и респективно да откриват и най-малката промяна в състоянието и фазата на болестта. Счита се, че референтните центрове трябва да проследяват не по-малко от 50 пациента с БАХ и тромбоемболична белодробна болест, да диагностицират и лекуват не по-малко от дваманови пациенти на месец. Някои центрове съобразно спецификата на болничното заведение могат да проследяват и пациенти с БАХ, свързана с вродени сърдечни малформации.

Референтните центрове трябва да разполагат с високотехнологична апаратура за диагностика: инвазивна кардиологична лаборатория, мултислайс компютърна томография, ехокардиография. Болничното заведение към което принадлежи референтния център трябва да разполага със спешно отделение, отделение за интензивнокардиологично лечение, отделение по кардиология, специалисти по кардиология и/или специалист, профилиран към заболяването, кардиолог, профилиран за вродени сърдечни малформации. Референтните центрове трябва да имат връзки с други медицински служби като напр. лаборатория по генетика, служби за семейно

планиране, достъп до специалисти за психологическа и социална подкрепа. На този етап /5 години след създаването на 3 референтни центрове в България/ не се налагат допълнително вложения на материални или човешки ресурси. Референтните центрове функционират добре и в резултат на широка образователна дейност, те имат популярност между медицинската общност и пациентите. Ефективността им би могла да се увеличи със съучастието на социални работници и психолози за оказване на подкрепа. Допълнително финансиране може да се обмисли за извършване на генетични изследвания при избрани пациенти, специално при тези, които са в детеродна възраст и имат намерение да имат деца.

От медицинска гледна точка е необходимо да се регистрират специфичните помпи за инфузия на простагнанди при пациенти с влошаващо се хемодинамично състояние и при тези пациенти, които са във ФК IV.

Създаването на регистър на пациентите спървична /идиопатична/ белодробна артериална хипертония е абсолютно необходимо и полезно. Данните от регистъра може да се използват за целите на Европейското кардиологично дружество и да позволят развитие на фундаментална научна дейност. Регистърът би могъл да включва също и пациенти от други класификационни групи белодробна хипертония и специално пациентите с белодробен тромбоемболизъм /група 4/.

За практически цели, както и за целите на Регистъра, е добре да се въведат единни формули /напр. формула за рисковата предикция на заболяването от Френски национален регистър/ за оценка на прогнозата, еволюцията на заболяването и евентуално приложение в системни скринингови програми. Въвеждането на скорове със сигурност ще подобри клиничното прогнозиране.

**Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)**

В Р. България от началото на 2011 година функционират 3 основни референтни центъра, които практически изпълняват условията посочени по-горе. Референтните центрове са създадени за диагностициране, лечение и проследяване главно на пациенти с първична /идиопатична/ белодробна хипертония, синдром на Айзенменгер и белодробна хипертония, свързана със склеродермия. Референтните центрове в Р България имат задача също така да подготвят протоколи за извънболнично лечение на тези пациенти. Общият брой пациенти с първична идиопатична белодробна артериална хипертония, проследявани в центрите в момента, е 93.