

Plućna arterijska hipertenzija – rijetka i teška bolest

Vjekoslav Tomulić¹, Dinko Vitezić², Luka Zaputović¹

¹Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

²Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka

SAŽETAK Plućna arterijska hipertenzija (PAH) je teška, progresivna bolest s lošim očekivanim trajanjem života, čak i u bolesnika s blagim simptomima. PAH se često dijagnosticira kasno zbog nespecifičnih simptoma (često: dispneja, umor, bol u prsima; manje često: sinkopa, vrtoglavica, palpitacije). Dijagnostička prosudba pacijenta sa sumnjom na plućnu hipertenziju (PH) zahtijeva seriju pretraga za potvrdu dijagnoze, razjašnjenje kliničke skupine PH i specifične etiologije unutar PAH skupine te ocjenu funkcionalnog i hemodinamskog stanja. U liječenju je neophodan pristup temeljen na dokazima, radi odgode progresije PAH-a (vrijeme do kliničkog pogoršanja bolesti), smanjenja težine bolesti (poboljšanje funkcionalnog stupnja prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, SZO) i smanjenja simptoma (poboljšanja tjelesne sposobnosti). Liječenje PAH-a ne smije se smatrati pukim propisivanjem lijekova, nego predstavlja kompleksnu strategiju koja uključuje ocjenu ozbiljnosti, opće i podupiruće mjere, test vazoreaktivnosti, procjenu učinkovitosti terapije te kombinaciju različitih lijekova i intervencija.

KLJUČNE RIJEČI plućna hipertenzija, etiologija, dijagnostički postupci, liječenje

Plućna arterijska hipertenzija (PAH) rijetka je i teška kronična bolest krvnih žila pluća karakterizirana progresivnim porastom vaskularne rezistencije. Ako nije liječena, bolest uzrokuje zatajenje desnog srca i preranu smrt.¹ Osim presađivanja pluća, ne postoji kauzalno liječenje PAH-a.^{2,3} PAH se klasificira kao idiopatska (iPAH) ili uz neka druga stanja, poput one u bolestima vezivnog tkiva, kongenitalnoj srčanoj bolesti ili u bolesnika s HIV-infekcijom. Prosječno preživljenje neliječene uznapredovalog iPAH-a prema podacima iz literature iznosi 2,8 godina nakon postavljanja dijagnoze, što je usporedivo s prognozom uznapredovalih malignih bolesti.^{4,5}

U ranim stadijima bolesti bolesnici su najčešće bez simptoma ili imaju blage netipične simptome (npr. nedostatak zraka) koji mogu biti pogrešno dijagnosticirani (npr. kao astma).⁶ Dispneja u naporu je najčešći simptom koji se javlja gotovo u svih bolesnika, usporedno s napredovanjem bolesti. Od ostalih simptoma navode se umor i opća slabost, a rjeđe sinkopa ili anginozna bol. Simptomi u mirovanju prisutni su u uznapredovaloj bolesti.¹ Zbog povećanog pobola i smrtnosti izuzetno je značajno što ranije postaviti dijagnozu i započeti liječenje. Uslijed složenosti bolesti postavljanje točne dijagnoze često je otežano.⁷

Osobitost PAH-a su promjene u krvnim žilama pluća, vazokonstrikcija, proliferacija glatkih mišićnih stanica i tromboza. Histološki se u tkivu pluća nalazi fibroza intime, zadebljanje medije, okluzija pulmonal-

nih arteriola i pleksiformne lezije.⁸ Posljedica ovakvog remodeliranja krvnih žila je porast plućne vaskularne rezistencije (PVR), što uzrokuje tlačno opterećenje desne klijetke i pojavu simptoma.^{8,9}

KLASIFIKACIJA BOLESTI

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) razvila je sustav klasificiranja PH-a koji omogućuje utvrđivanje točne dijagnoze te sukladno tome i odgovarajuće liječenje.^{3,10,11} Prema SZO-u PH je podijeljen u pet skupina s obzirom na različitu etiologiju bolesti (tablica 1).^{11,12}

TABLICA 1. Klasifikacija plućne hipertenzije

1. PAH
 - a) Idiopatski PAH (iPAH)
 - b) Familijarni PAH (FPAH)
 - c) PAH povezan s čimbenicima rizika ili drugim pridruženim stanjima (npr. kolagenoze krvnih žila, kongenitalni sustavno-plućni spojevi, portalna hipertenzija, HIV infekcija, lijekovi i toksini)
 - d) PAH udružen sa značajnim venskim ili kapilarnim učešćem
 - e) Trajna plućna hipertenzija novorođenčadi
2. PH s bolesti lijevog srca
3. PH udružen s plućnim bolestima i/ili hipoksijom
4. PH zbog kronične bolesti uzrokovane trombozom i/ili embolijom
5. Različito

FUNKCIONALNA KLASIFIKACIJA

Prema funkcionalnom stanju, odnosno stupnju oštećenja, bolesnici su sukladno NYHA/SZO klasifikaciji (NYHA, *New York Heart Association*) razvrstani u četiri stadija (tablica 2).^{1,13} U kliničkoj praksi prihvaćena je procjena funkcionalnog stadija (FS) s obzirom na podnošenje napora, a s ciljem praćenja progresije bolesti i odgovora na liječenje. Takva je procjena subjektivna jer su moguće razlike među bolesnicima i u liječničkoj procjeni, stoga ne bi trebala biti jedino mjerilo za donošenje odluka o liječenju.¹⁴

EPIDEMIOLOŠKI PODACI

U općoj populaciji procijenjena prevalencija PAH-a je vrlo niska i iznosi između 15 i 52 slučaja na milijun stanovnika.^{10,15} Prema navedenoj prevalenciji PAH zadovoljava kriterije za rijetku bolest, a lijek u liječenju takve bolesti u Europskoj Uniji dobiva status lijeka za rijetke bolesti (engl. „*orphan drug status*“).

Bolest je rijetka, često se dijagnosticira prekasno, u uznapredovalom stadiju, tako da je procjena stvarnog broja bolesnika otežana.^{6,16,17} Točna prevalencija PAH-a je stoga nepoznata, a podaci su usuglašeni između 15 i 52 bolesnika na milijun stanovnika. Procijenjena ukupna incidencija iPAH-a i PAH-a udruženih s drugim stanjima kreće se u rasponu od 2,4 do 7,6 bolesnika na milijun stanovnika.^{10,15} Često je prisutno kasno dijagnosticiranje bolesti, tako da između prvih simptoma i dijagnoze protekne i do tri godine.³ U trenutku postavljanja dijagnoze manje od 25% bolesnika s PAH-om je u FS-u II.^{15,18} Kasno postavljanje dijagnoze u ranim stadi-

jima objašnjava se mogućnošću pogrešne dijagnoze ili odgođenim postavljanjem konačne dijagnoze te brzim prijelazom bolesti u teže oblike.

PAH – PROGRESIVNA BOLEST

PAH se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, u djece i odraslih, ali se u žena javlja tri puta češće nego u muškaraca.^{10,19} Srednja dob postavljanja dijagnoze procjenjuje se na 36 godina, a u skupini bolesnika u kliničkim ispitivanjima dob je pomaknuta prema 50 godina starosti.²⁰⁻²²

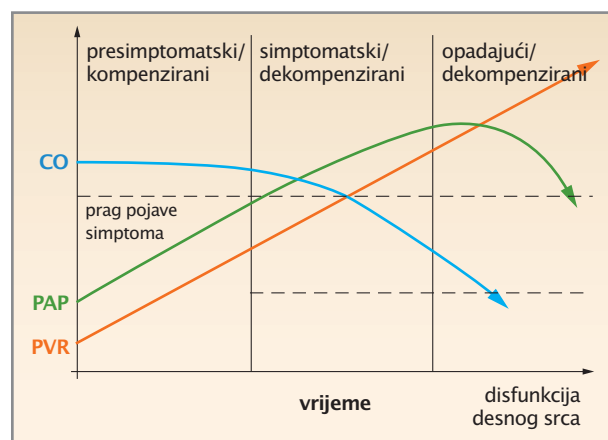
Promjene koje govore u prilog PAH-a su znaci popuštanja desne klijetke, brza progresija bolesti, skraćeni 6-minutni test postignute udaljenosti hodom (6MWD, *6-minute walk distance*), povišen natriuretski peptid (BNP, *B-type natriuretic peptide*), perikardijalni izljev i značajna disfunkcija desne klijetke, hemodinamske abnormalnosti poput visokog tlaka u desnoj pretklijetki (RAP, *right atrial pressure*) i sniženog srčanog indeksa (CI, *cardiac index*).²³⁻²⁵ U slučajevima neprepoznate i/ili neliječene bolesti dolazi do brze progresije.⁴ Slika 1 prikazuje progresiju PAH-a tijekom vremena s promjenama hemodinamskih parametara, a treba uočiti da bolest u početku napreduje bez simptoma.²⁶

Sve do nedavno prirodni progresivni tijek PAH-a nije bio dovoljno poznat. Noviji podaci ukazuju na veliko značenje što ranije dijagnoze i početka liječenja, radi sprečavanja brze progresije bolesti. Neliječeni PAH napreduje brzo i uzrokuje preranu smrt bolesnika, bez obzira na FS u vrijeme postavljanja dijagnoze.²⁷ Podaci o preživljenju su nedostadni, a najkvalitetniji su dobiveni analizom američkog registra *Patient Registry for the Characterization of Primary Pulmonary Hypertension of the National Institutes of Health*.⁴ U registar je od 1981. do 1985. godine bilo uključeno 194 bolesnika s iPAH-om. U tom razdoblju nije bilo nikakvog specifičnog liječenja te je ukupni medijan preživljenja iznosio 2,8 godina (95% interval pouzdanosti 1,9 do 3,7 godina). Za bolesnike u

TABLICA 2. NYHA/SZO klasifikacija funkcionalnog stanja bolesnika s PH-om^{1,13}

NYHA Stadij	Opis
I	Bolesnici s plućnom hipertenzijom u kojih nema ograničenja uobičajenih fizičkih aktivnosti. Obična fizička aktivnost ne uzrokuje otežano disanje (dispneju), umor, bol u prsima ili presinkopalo stanje.
II	Bolesnici s plućnom hipertenzijom koji imaju blago ograničenje fizičke aktivnosti. Bez smetnji u mirovanju, ali normalna fizička aktivnost uzrokuje otežano disanje, umor, bol u prsima ili presinkopalo stanje.
III	Bolesnici s plućnom hipertenzijom i značajnim ograničenjem fizičke aktivnosti. Bez smetnji u mirovanju, ali fizička aktivnost nižeg stupnja od uobičajene uzrokuje otežano disanje, umor, bol u prsima ili presinkopalo stanje.
IV	Bolesnici s plućnom hipertenzijom koji ne mogu izvršiti nikakvu fizičku aktivnost bez simptoma i imaju znakove zatajavanja desnog srca. Otežano disanje (dispneja) i/ili umor mogu biti prisutni i u mirovanju, a smetnje se pojačavaju u bilo kakvoj fizičkoj aktivnosti.

SLIKA 1. Progresivni tijek PAH-a



vremenske oznake na x-osi nisu postavljene zbog značajne biološke varijabilnosti progresivnog tijeka bolesti (Barst RJ. PVRI Review 2009.)²⁶

CO = minutni volumen srca (*cardiac output*); PAP = plućni arterijski tlak (*pulmonary artery pressure*); PVR = plućni vaskularni otpor (*pulmonary vascular resistance*)

FS-u I medijan preživljenja je bio 4,9 godina, u FS-u II i III 2,6 godina, a u FS-u IV 6 mjeseci.⁴

Srednja stopa preživljenja za bolesnike u FS-u III/IV i FS-u I-II je usporedivo s nekim oblicima uznapredovale maligne bolesti i teškom bolesti srca poput ishemijske kardiomiopatije (slika 2).^{4,5,28}

SMJERNICE ZA DIJAGNOZU I LIJEČENJE PAH-A

U listopadu 2009. objavljene su najznačajnije smjernice za dijagnosticiranje i liječenje PAH-a, zajedničke smjernice Europskog kardiološkog društva i Europskog respiratornog društva, potvrđene i od Međunarodnog društva za transplantaciju srca i pluća (*Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*).²⁹ Ove smjernice vodeći su i potpuno osuvremenjeni dokument koji kritički opisuje sve dijagnostičke i terapijske postupke, uključujući procjenu odnosa rizika i koristi. Izrađene su u skladu s medicinom utemeljenom na dokazima te za sve medicinske postupke, uključujući i terapijske intervencije (i lijekove), navode razinu dokaza i stupanj preporuke.

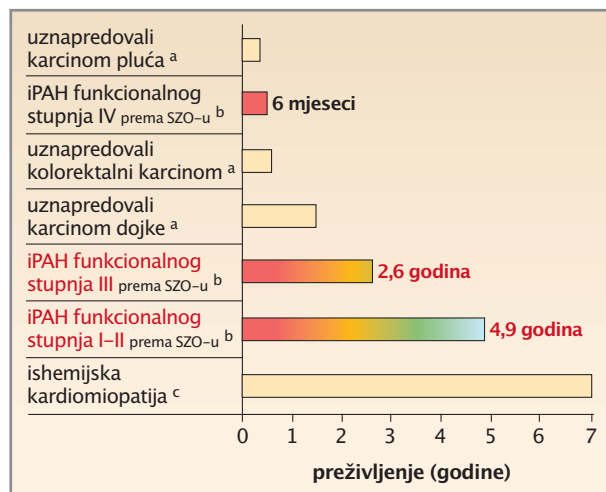
Kod sumnje na PAH ključnu ulogu ima transtorakalni ehokardiografski pregled, jer omogućuje uvid u stanje desnog srca i određivanje plućnog arterijskog tlaka (PAP, *pulmonary arterial pressure*). Kateterizacija desnog srca predstavlja zlatni standard za potvrdu PAH-a.²⁹

Liječenje PAH-a u novijem razdoblju je doživjelo izuzetnu evoluciju. Ranije usmjereno na bolesnike u FS-u III ili IV, danas se primjenjuje i u FS-u II. Primjena novih lijekova značajno smanjuje simptome, poboljšava kvalitetu života te usporava progresiju bolesti.^{20,29-31} U meta-analizi 23 kontrolirana randomizirana klinička ispitivanja u bolesnika liječenih lijekovima utvrđeno je smanjenje smrtnosti za 43% i smanjenje hospitalizacija za 61% u usporedbi s placebom.³² Rezultati ove meta-analize dobiveni su nakon prosječnog razdoblja liječenja od 14,3 tjedana te u potpunosti potvrđuju djelotvornost farmakološkog liječenja PAH-a. Slika 3 prikazuje učinke i važnost ranog liječenja u odnosu na kasni početak.

Prije uvođenja novih, specifičnih lijekova za liječenje PAH-a korištena je isključivo potporna terapija poput primjene kisika, digoksina, peroralnih vazodilatatora i antikoagulantnih lijekova (varfarina).^{2,33} Takvim načinom liječenja omogućeno je isključivo simptomatsko poboljšanje, ali s minimalnim ili bez ikakvog učinka na progresiju bolesti.¹

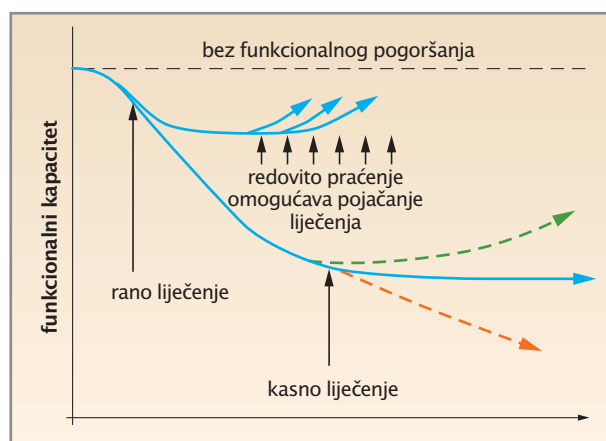
Zbog vazodilatacijskog učinka od sredine 80-ih godina u liječenju PAH-a koriste se blokatori kalcij-skih kanala (BKK).^{2,34} Djelotvornost BKK-a istraživana je retrospektivno u 557 bolesnika s iPAH-om.³⁵ Od 70 bolesnika s pozitivnim testom plućne vazoreaktivnosti (12%), samo je njih 38 (6,8%) imalo dugotrajno poboljšanje. Stoga su BKK preporučeni samo u boles-

SLIKA 2. Prognoza PAH-a u usporedbi s drugim teškim bolestima



^aKato H. Cancer 2001.; ^bD'Alonzo GE. Ann Intern Med 1991.; ^cFelker GM. NEJM 2000.

SLIKA 3. Potencijalni učinci ranog liječenja u odnosu na kasni početak liječenja PAH-a



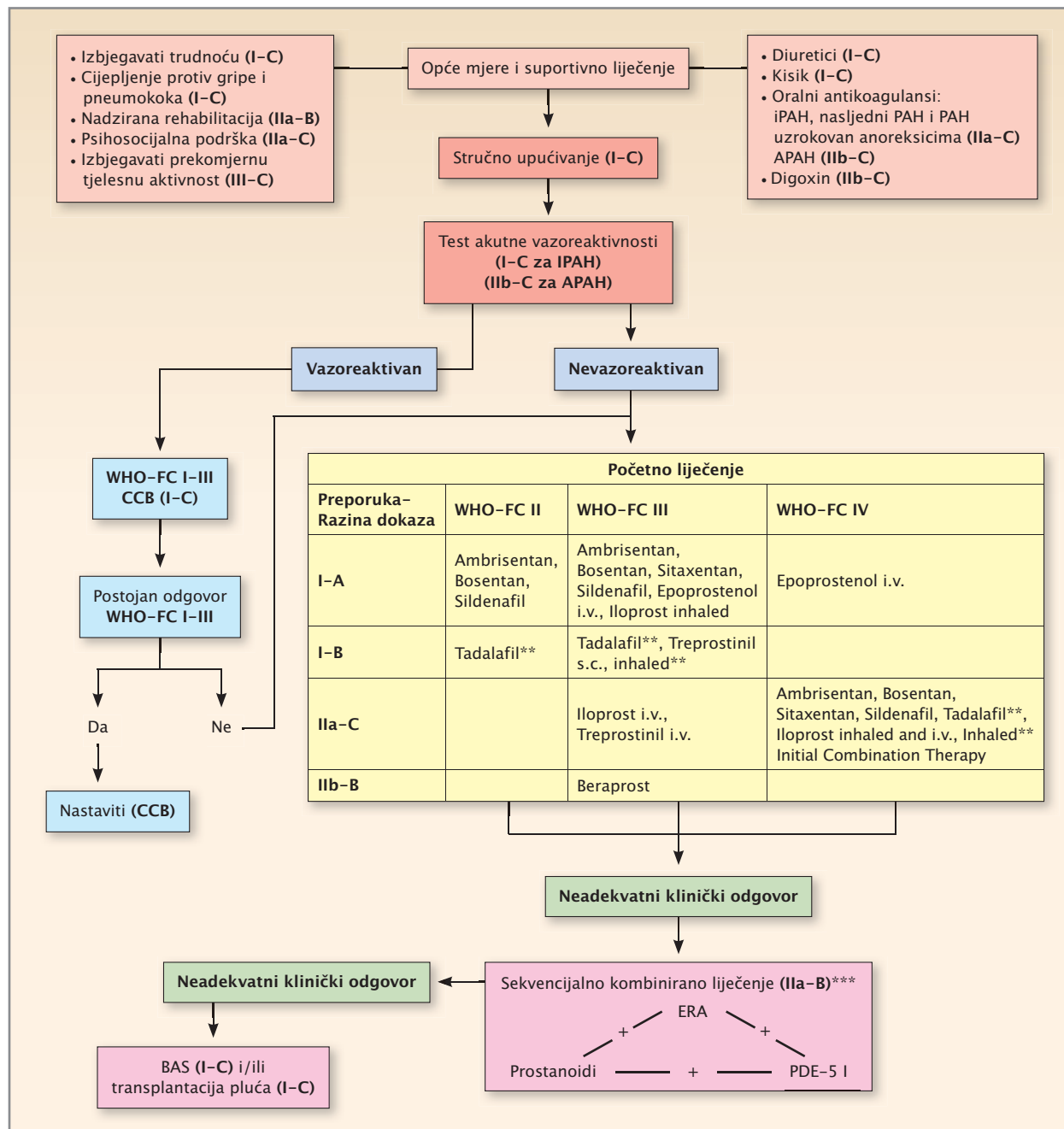
nika s pozitivnim vazoreaktivnim testom (slika 4).^{29,35}

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

U slučaju neodgovarajućeg odgovora na liječenje određenim lijekom, smjernice preporučuju kombiniranu primjenu lijekova iz osnovnih triju skupina (prostanoide, antagonisti endotelinskih receptora i inhibitori fosfodiesteraze 5), ali je stupanj preporuke i razina dokaza u tom slučaju nižeg ranga (IIa-B).

ZAKLJUČAK

PAH predstavlja oblik PH-a u kojem je u posljednjem desetljeću postignut najveći napredak u razumijevanju i liječenju. Iako su otkriveni mnogi patofiziološki mehanizmi prisutni u stanicama i tkivima bolesnika s PAH-om, točne interakcije među njima na početku bolesti i u njezinoj progresiji nisu do kraja razjašnjene. Posljedični porast plućnog vaskularnog otpora vodi do preopterećenja desne klijetke, njezine hipertrofije, dila-

SLIKA 4. Postupak liječenja PAH-a utemeljen na dokazima (Europske smjernice, Galiè N, Hoeper MM, Humbert M et al. Eur Heart J 2009.).

*Održavanje saturacije arterijske krvi kisikom, $O_2 \geq 8$ kPa ili 60 mmHg. **U postupku odobranja u EU. ***IIa-C za SZO FS II.

APAH = udružena plućna arterijska hipertenzija; BAS = balon atrijska septostomija; CCB = blokatori kalcijevih kanala; ERA = antagonist endotelinskih receptora; IPAH = idiopatska plućna arterijska hipertenzija; PDE5 I = inhibitor fosfodiesteraze tip 5; WHO-FC = funkcionalna skupina prema SZO/NYHA klasifikaciji.

tacije, zatajivanja i smrti. Rano postavljanje dijagnoze je ključno jer prognoza bolesti ovisi o FS-u. Prosječno preživljenje za bolesnike u FS-u III/IV i FS-u I-II je usporedivo s nekim oblicima uznapredovale maligne bolesti i s teškom bolesti srca poput ishemijske kardiomopatije.^{4,5,28}

Prosječno preživljenje u bolesnika u FS-u II i III je 3,5 godine, a u FS-u IV samo 6 mjeseci.³⁶

Cilj liječenja je stabiliziranje ili poboljšanje FS-a, odgađanje progresije bolesti i smanjenje simptoma, odnosno poboljšanje tjelesne sposobnosti i kvalitete života.

Posljednjih godina u liječenju PAH-a ostvaren je veliki napredak, odobrenjem nekoliko novih lijekova s različitim mehanizmima djelovanja i putevima primjene. Suvremena terapija značajno poboljšava simptome i usporava progresiju bolesti, što za posljedicu ima smanjenje smrtnosti i hospitalizacija.²⁹ Unatoč tome PAH za mnoge ostaje teška kronična bolest progresivnog tijeka. Bolesnici trebaju biti upoznati o bolesti i njezinoj ozbiljnosti od strane multidisciplinarnog tima, a važnu psihosocijalnu ulogu imaju i skupine za podršku te udruge bolesnika.

Pulmonary arterial hypertension – rare and severe disease

SUMMARY Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) is a devastating, rapidly progressing disease with poor life expectancy, even in mildly symptomatic patients. PAH is often diagnosed late because of unspecific nature of symptoms (common: dyspnoea, fatigue, chest pain; less common: syncope, dizziness, palpitations). The evaluation of a patient with suspected pulmonary hypertension (PH) requires a series of investigations intended to confirm diagnosis, clarify the clinical group of PH and the specific aetiology within the PAH group, and evaluate the functional and haemodynamic impairment. The treatment requires an evidence-based approach, and a therapy should delay PAH progression (Time to Clinical Worsening, TTCW), reduce severity (improve functional capacity according to the WHO) and reduce symptoms (i.e., improve exercise capacity). The therapy of PAH does not consist of a mere prescription of drugs. Quite the opposite, it requires a complex strategy comprised of the evaluation of the severity of disease, supportive and general measures, assessment of vasoreactivity, estimation of efficacy, and combination of different drugs and interventions.

KEY WORDS diagnostic techniques and procedures; disease management; etiology; hypertension, pulmonary

LITERATURA

1. Galiè N, Torbicki A, Barst R et al. ESC Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;25:2243–78.
2. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004;126(1 Suppl):355–62S.
3. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Heart 2008;94 Suppl 1:1–41.
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115:343–9.
5. Kato I, Severson RK, Schwartz AG. Conditional median survival of patients with advanced carcinoma. Cancer 2001;92:2211–9.
6. Hamilton N, Elliot C. Pulmonary Hypertension – the condition and specialist assessment. Hosp Pharm 2006;13:7–9.
7. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002;106(12):1477–82.
8. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004;351(16):1655–65.
9. Gaine S. Pulmonary hypertension. JAMA 2000;284:3160–8.
10. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007;30:104–9.
11. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43(12 Suppl):5S–12S.
12. European Medicines Agency. January 24th 2008. Concept paper on the development of a CHMP guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary hypertension. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/566954/2007.
13. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. Heart 2001;86 suppl 1: i1–i13.
14. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2007;131:1917–28.
15. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173: 1023–39.
16. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43(12):40S–47S.
17. Kanavos P, Saka O. Providing Access to Modern Treatments and Influencing Policy in Orphan Diseases: the International Experience and Evidence from the UK. LSE Health and Social Care Discussion Paper Number 20. 2005.
18. REVEAL data on file. Actelion Pharmaceuticals.
19. Badesch DB, Benza RL, Krichman BS et al. REVEAL registry: Baseline characteristics of the first 1,226 enrolled patients. Chest 2007;132(4):473S.
20. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Lancet 1998;352:719–25.
21. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005;353(20):2148–57.
22. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002;346:896–903.
23. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2000;102:865–70.
24. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. J Cardiol 2001;37:110–1.
25. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. Circulation 2006;114:1417–31.
26. Barst RJ. How has epoprostenol changed the outcome for patients with pulmonary arterial hypertension? PVRI Review 2009;1:150–6.
27. Brenot F. Primary pulmonary hypertension: case series from France. Chest 1994;105(2 Suppl):33S–36S.
28. Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med 2000;342:1077–84.
29. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30(20):2493–537.
30. Alam S, Palevsky HI. Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med 2007; 28:91–115.
31. McKenna SP, Doughty N, Meads DM et al. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPOR): A measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. Qual Life Res 2006;15:103–15.
32. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2009;30(4):394–403.
33. Rubin LJ, Badesch DB. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. Ann Intern Med 2005;143(4):282–92. Available at: <http://www.annals.org/cgi/reprint/143/4/282.pdf>
34. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:76–81.
35. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005;111: 3105–11.
36. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tracleer/100002en6.pdf>

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Vjekoslav Tomulić, dr. med.
Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Strižića 3, 51000 Rijeka
E-mail: vtomulic@gmail.com
Telefon: +385 51 218-059 (tajništvo Klinike)