

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:
Наименование на заболяването
Белодробна хипертония, свързана със съединителнотъканна болест – системна склероза е включена в група I от Класификацията на Белодробна артериална хипертония – I.4.1
Определение на заболяването
<p>Белодробната хипертония е хемодинамично и патофизиологично състояние, което се дефинира като повишение на средното белодробно артериално налягане / PAr_m/ > 25 mm Hg в покой, оценявано 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 и хронична тромбоемболична белодробна 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. Класификационните критерии за белодробна хипертония, асоциирана със системна склероза, имат за цел да допринесат за по-ранна диагноза. (1)</p> <p>БАХ етиологично се свързва и с процеси, развиващи се на основата на съединителнотъканна болест. Най-често това става при пациенти със системна склероза /склеродермия/ и лупус еритематодес.</p> <p>Диагнозата белодробна хипертония 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. Диагнозата в по-голяма част от случаите е базирана върху критериите DELPHI: наличие на системна склероза – проксимално разположение, наличие на антиизомераза I антитела, наличие на антицентромерни антитела, наличие на анти РНК-полимераза III антитела, бъбречни кризи, феномен на Рейно и други. На този етап са възприети 23 критерия, разпределени по степен на сензитивност. (5)</p> <p>Лечението на пациентите с белодробна артериална хипертония, асоциирана със системна склероза, изисква комплексност, която включва начална оценка на тежестта на заболяването, периодична оценка на ефекта от лечението, медикаментозно лечение и/или хирургическо лечение.</p>
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
M34.0 - Прогресивна системна склероза
Код на заболяването по Orpha code
ORPHA90291 - Systemic sclerosis
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
<p>Епидемиологичните данни за разпространеността на белодробната хипертония, асоциирана със системна склероза, са базират върху спорадични проследявания и клинични изпитвания.</p> <p>За първи път от началото на 2013 година въз основа на изграден алгоритъм и референтни центрове в Р България за диагноза и лечение на белодробна хипертония, са идентифицирани 20 пациенти с белодробна артериална хипертония на базата на склеродермия.</p> <p>Честотата на белодробна артериална хипертония е сравнително добре изследвана при пациентите със склеродермия и честотата на поява се оценява между 7% и 12%. Съвременен метаанализ при повече от 3 500 пациенти със склеродермия сочи, че поява</p>

на БАХ се открива при малко по-малко от 10 % от пациентите. БАХ се идентифицира средно $6,3 \pm 6,6$ години след първи прояви на склеродермия, в други регистри се посочва, че почти половината от случаите още през първите 5 години след диагнозата „склеродермия” развиват белодробна артериална хипертония.

Данни за смъртността между българската популация пациенти се базират върху източници на НЗОК, съобразно броя на обхванатите за лечение до момента 20 пациенти, от които няма нито един починал.

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, включително на тези с белодробна хипертония, асоциирана със системна склероза.

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

1. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
5. Fransen J, SR Johnson, F van den Hoogen et al. Items for developing revised classification criteria in systemic sclerosis: Results of a consensus exercise. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(3):351-7.

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

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Данни за заболяване в Европейския съюз могат да бъдат получени от по-големите регистри на отделните страни. 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 нов китайски регистър, регистър на Mayo. (1, 15)

Според някои от европейските регистри средната честота на белодробна хипертония при склеродермия е средно 15% /8-16%/. Отношението жени/мъже е 2,1. (13)

Шотландският ретроспективен регистър посочва честота за белодробна хипертония /независимо от етиологията/ общо 7,6 на 1 млн. население. Най-големия френски регистър, който е проспективен, посочва, че в 39% от случаите са с идиопатична белодробна хипертония, 1% от тях са с белодробна хипертония на базата на вродени сърдечни малформации и 11% - с белодробна хипертония, свързана със склеродермия. (7)

Преживяемостта, оценена на базата на тези регистри, е средно 35-40% за две години при проследяване от шотландския регистър срещу 88% общо за всички пациенти с белодробна хипертония, като този процент намалява за следващите години от наблюдението. Преживяемостта на пациентите с белодробна хипертония, асоциирана със съединителнотъканна болест, принципно е по-лоша в сравнение с другите форми на белодробна хипертония /едногодишна преживяемост от 55% при пациентите със системна склероза срещу 84% средна преживяемост при пациентите с първична /идиопатична/. Белодробните усложнения са водеща причина за смърт при пациенти със системна склероза.

Скрининг при пациентите със системна склероза е абсолютно необходим, поради изключително лошата им прогноза. Белодробната хипертония свързана със системна склероза се асоциира със средна продължителност на живота след диагностициране на повишено белодробно налягане една година. (12, 14)

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

1. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
7. Humbert M, A Yaici, P de Groote et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3522-30.
12. Tyndall AJ, B Bannert, M Vonk et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809-15.
13. Vonk MC, B Broers, YF Heijdra et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):961-5.
14. Walker UA, A Tyndall, L Czirják et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754-63.
15. York M, HW Farber. Pulmonary hypertension: screening and evaluation in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(6):536-44.

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

Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето

Честотата на белодробната артериална хипертония, асоциирана със системна склероза /прогресивна системна склероза/ 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/.

Критерии за диагностициране на заболяването

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 на диагностична стратегия.

Симптоматиката на белодробната хипертония, свързана със системна склероза 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.

Основните изследвания, върху които се основава диагнозата са: електрокардиограма, рентгенография, ехокардиография, тестове за белодробна функция и газов анализ, компютърна томография. Дясната сърдечна катетеризация се счита за златен стандарт за диагнозата, белодробна хипертония. Комбинацията от данни позволява пациентите да бъдат класифицирани като такива с висока, интермедиерна и ниска вероятност за белодробна хипертония. Дясната сърдечна катетеризация /ДСК/ е необходима за потвърждаване диагнозата на белодробна хипертония, за оценка на тежестта на хемодинамичните изменения. ДСК се извършва в експертни центрове за диагноза, лечение и проследяване на пациенти с белодробна хипертония. (1, 2)

Диагностичният алгоритъм стартира веднага при суспекция за белодробна хипертония. В случаи на висока или интермедиерна вероятност за белодробна хипертония /клинична симптоматика, ЕКГ, рентгенография, компютърна томография/ се уточнява възможността за наличие на болест на лявото сърце или белодробно заболяване. Въз основа на посоченото ръководство на Европейското дружество по кардиология в България са разработени критерии за диагностициране на заболяването

белодробна хипертония и специално белодробна хипертония, свързана със системна склероза. (16) Експертните центрове определят тежестта на заболяването при пациенти и конкретния риск при отделния пациент /влошаване на заболяването и настъпване на смърт/. (1, 15)

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

1. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
2. Avouac J, D Huscher, DE Furst et al. Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):191-7.
15. York M, HW Farber. Pulmonary hypertension: screening and evaluation in scleroderma. Curr Opin Rheumatol. 2011;23(6):536-44.

16. Гочева Н, М. Цонзарова - Протоколи – НЗОК

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

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Алгоритъмът за диагноза на заболяването първична белодробна хипертония, както и на белодробна хипертония, свързана със системна склероза в България е базиран върху Ръководството на Европейското кардиологично дружество и се използва като задължителен критерий за идентифициране на заболяването в документите 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 /ДСК/ и окончателно потвърждаване на диагнозата. (1, 10, 14, 15)

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

1. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
10. Schwaiger JP, D Khanna, J Gerry Coghlan et al. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. Eur Respir Rev. 2013;22(130):515-25.
14. Walker UA, A Tyndall, L Czirják et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. Ann Rheum Dis. 2007;66(6):754-63.
15. York M, HW Farber. Pulmonary hypertension: screening and evaluation in scleroderma. Curr Opin Rheumatol. 2011;23(6):536-44.

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 белодробната артериална хипертония вкл. първична белодробна хипертония, синдром на Айзенменгер и белодробна хипертония на базата на системна склероза, 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 при пациенти с белодробна хипертония, асоциирана със системна склероза, предполага идентичен лечебен алгоритъм както при първична

белодробна хипертония: 1. Общи мерки /рехабилитация, 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; 3. Оценка на приложеното лечение – клиничен отговор към терапията, изграждане на нови комбинации от медикаменти, други интервенционални процедури. (1, 16)

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. В алгоритмичната схема се определя ефикасността на последователното включване на комбинация от медикаменти или на едновременното включване на лекарствени комбинации.

Лечебните схеми са оценени чрез рандомизирани клинични проучвания, главно при пациенти с първична белодробна хипертония, но и при белодробна хипертония, свързана със съединително тъканна болест. Лечебният алгоритъм не е приложим за пациенти от други клинични групи и специално за пациенти с белодробна хипертония на базата на левостранна сърдечна болест или на базата на белодробно заболяване. В алгоритмичната схема са посочени само медикаменти, официално утвърдени за лечение на белодробна хипертония от регулаторните органи - ЕМА и FDA. (1, 2, 8, 10)

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

1. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
2. Avouac J, D Huscher, DE Furst et al. Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):191-7.
8. McMahan Z, F Schoenhoff, JE Van Eyk et al. Biomarkers of pulmonary hypertension in patients with scleroderma: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2015 Aug 6;17:201.
10. Schwaiger JP, D Khanna, J Gerry Coghlan et al. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):515-25.

16. Гочева Н, М. Цонзарова - Протоколи – НЗОК

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 специално внимание се обръща на периодична оценка на тежестта на заболяването при всеки конкретен пациент, която се извършва задължително в референтния център. Референтните центрове отговарят и за проследяване на пациентите с белодробна хипертония. Алгоритъмът за проследяване включва: периодична оценка независимо от състоянието на пациентите през 3-6 месеца, проследяване на 3-6 месеца за оценка на клиничния отговор към лечението и/или при промяна в лечебната схема, 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. (1, 2, 16)

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

1. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
2. Avouac J, D Huscher, DE Furst et al. Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):191-7.

16. Гочева Н, М. Цонзарова - Протоколи – НЗОК

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 препоръчва 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 афизическа 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 напонасимостта към натоварване и повишаване на функционалния капацитет, както и качеството на живота. Тези положителни прояви са наблюдавани специално при пациенти, които са участвали в програми с дозирано натоварване. Две допълнителнирандомизирани изследвания публикуват данни, които посочват, че тренираните пациенти с БАХ постигат по-високи нива на физическа активност, намаление на тежестта на умората, подобрене в разстоянието при 6-минутен тест с натоварване, подобрене в кардиореспираторната функция икачеството на живот.

Ограниченията на припоръките 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. (12)

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

12. Tyndall AJ, B Bannert, M Vonk et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis. 2010;69(10):1809-15.

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 за развитие на белодробна хипертония при пациенти със системна склероза, не са известни в момента. 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 /. 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 регургитая при усилие.. За да се изгради обаче алгоритъм за прилагане на определени диагностични методи с роля в профилактиката на заболяването са необходими допълнителни клинични проучвания. (3, 6)

Ранното диагностициране на пациенти с белодробна хипертония на базата на системна склероза и ранното прилагане на адекватно лечение би могло да има положителен

ефект върху морбидността и ранната смъртност чрез превенция върху прогресията на заболяването. На този етап плавният стремеж е да се намали времето между поява на симптоматика и диагнозата. (4, 11)

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.

На този етап от развитието на науката използването на геномиката и протеомиката в клиничната практика за ранна диагноза и лечение е все още проблемно. (1)

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

1. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
3. Coghlan JG, CP Denton, E Grünig et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2013;00:1–10.
4. Delcroix M, D Vizza. A multi-disciplinary approach to severe PAH. Pulmonary hypertension management – Bridging Present and future, Convention Centre Dublin (CCD), Dublin, Ireland, 12–13 May 2012
6. Nachulla E, D Khanna. PAH associated with connective tissue disease. Pulmonary hypertension management – Bridging Present and future, Convention Centre Dublin (CCD), Dublin, Ireland, 12–13 May 2012
11. Steen VD, TA Medsger. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-4.

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. Такива центрове /три/ са изградени и функционират в Р. България от 2011 година. 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 тухния 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 влагане 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 простаноиди при пациенти с влошаващо се хемодинамично състояние и при тези пациенти, които са във ФК IV.

Създаването на регистър на пациентите с белодробна хипертония и специално на тези с код М34 /системна склероза/ е абсолютно необходимо. Данните от регистъра биха могли да се използват за целите на Европейското кардиологично дружество и да позволят развитие на фундаментална научна дейност.

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

В Р България от началото на 2013 година функционират 3 основни референтни центъра, които практически изпълняват условията посочени по-горе. Референтните центрове са създадени за диагностициране, лечение и проследване главно на пациенти с белодробна хипертония, свързана със системна склероза. Референтните центове в Р България имат задача също така да подготвят протоколи за извънболнично лечение на тези пациенти. До момента са проследени общо 20 пациента с белодробна хипертония, асоциирана със системна склероза. Не е регистриран нито един починал пациент.