

Plaučių arterinė hipertenzija

Doc. dr. Remigijus Valdemaras Nargėla

VU Medicinos fakulteto Krūtinės ligų, alergologijos ir radiologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: plaučių arterinė hipertenzija, plautinė hipertenzija.

Santrauka. Straipsnyje supažindinama su šiandienine plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) klasifikacija, priimta 2003 m. Venecijoje vykusiame pasauliniame kongrese, šios ligos priežastimis, rizikos veiksniais. Atkreiptas dėmesys į genetinę predispozicijos įtaką PAH, pagrindines PAH priežastis patogenezei požiūriu.

Trumpai apžvelgta ligos patogeneze, klinikiniai simptomai, bendrosios gydymosi priemonės: fizinis aktyvumas, infekcijų profilaktika ir kt., įprastinis gydymas antikoagulantais, diuretikais, deguonimi bei šiuo metu vis dažniau ir sėkmingiau vartojamais prostaciklinais bei jų analogais, endotelino-1 receptorių antagonistais, fosfodiesterazės inhibitoriais.

Plaučių arterinė hipertenzija (PAH) – grupė ligų, kurioms būdinga progresuojantis plaučių kraujagyslių pasipriešinimas, sąlygojantis dešiniojo skilvelio nepakankamumą ir ankstyvą mirtį.

PAH diagnozuojama, kai vidutinis plaučių arterijos spaudimas ramybės metu yra didesnis nei 25 mm Hg arba fizinio krūvio metu – didesnis nei 30 mm Hg.

Daugelį metų plaučių hipertenzija, atsižvelgiant į tai, ar PH priežastys ir rizikos veiksniai buvo žinomi, skirta į pirminę ir antrinę plaučių hipertenziją (PH). Pirminė PH buvo diagnozuojama atmetus visas kitas galimas PH priežastis.

Šiuo metu vadovaujamasi 2003 m. Venecijoje įvykusio PAH pasaulinio kongreso metu priimta klasifikacija [12]. Ji atspindi dabartinį patofiziologinių procesų supratimą bei klinikinius PH panašumus ir skirtumus. Venecijos klasifikacijoje atsakyta terminų „pirminė PH“, „antrinė PH“ [8]. Atsižvelgiant į tai, su kokiais rizikos veiksniais, ligomis, būklėmis PAH susijusi, ji suskirstyta į tam tikras kategorijas. Pirmai kategorijai priskiriama idiopatinė plaučių arterinė hipertenzija (IPAH), šeiminė plaučių arterinė hipertenzija (ŠPAH) ir PAH esant rizikos veiksniams ar susijusioms būklėms (SPA) [1, 9]. Kitos PAH kategorijos: 1) PH, susijusi su kairiosios širdies ligomis (prieširdžio ar skilvelio, ar vožtuvų); 2) PH, susijusi su kvėpavimo takų ligomis ir/ar hipoksija (LOPL, intersticinės plaučių ligos, ligos, sąlygojančios alveolių hypoventiliacijos sindromą, ilgalaikis buvimas aukštikalnėse); 3) PH dėl lėtinės trombozės ir/ar embolijos, netrombinės plau-

čių embolijos (augliai, parazitai, svetimkūniai); 4) atsitiktiniai atvejai (sarkoidozė, histoicitozė, limfangiozė, plaučių kraujagyslių kompresija – adenopatija, auglys, fibrozinis mediastionitas).

PAH rizikos veiksnys gali būti kai kurie vaistai, cheminės medžiagos, demografiniai rodikliai, ligos, ypač jungiamojo audinio bei metabolinės, ir kai kurios būklės. Pastaruoju metu atliekama vis daugiau tyrimų, įrodančių genetinę predispozicijos vaidmenį PAH pasireikšti. Kalbama apie genų – BMPR-2 (kaulų morfogeninio receptoriaus baltymo 2 genas), ALK-1 (į aktyvino receptorių panašus kinazės 1 genas), 5-HTT (serotino nešiklio genas) ir kitų – defektus, galinčius paskatinti pokyčius įvairiose ląstelėse (lygiųjų raumenų, endotelio, trombocituose, uždegimo ląstelėse) ir ekstraląstelinėje plaučių mikrocirkuliacijos matricoje [2, 4].

Tiksli PAH patogeneze nėra žinoma. Pripažįstamas didėjantis plaučių kraujagyslių pasipriešinimas, kuris siejamas su endotelio disfunkcija, uždegimo ląstelėmis, trombocitais. Uždegimo ląstelės dalyvauja visuose PAH sukeliamuose patologiniuose pokyčiuose, PAH ligonių kraujo plazmoje nustatoma padidėjusi uždegimo citokinų koncentracija [10, 12, 13].

PLAUČIŲ ARTERINĖS HIPERTENZIJOS DIAGNOSTIKA

Daugelis mokslininkų plaučių hipertenzijai diagnozuoti siūlo 4 pakopų planą: klinikinis plaučių hipertenzijos įtarimas, aptikimas, klinikinės klasės nustatymas ir PH

1 lentelė. PLAUČIŲ HIPERTENZIJOS DIAGNOSTIKOS PLANAS

I. Klinikinis PH įtarimas	Simptomai ir fizinis ištyrimas (nuovargis, silpnumas, sinkopė, pilvo pūtimas, akcentas II cor tono ir kt.).	
II. PH aptikimas	<ul style="list-style-type: none"> • EKG • Krūtinės ląstos rentgenograma • Transtorakalinė echokardiografija (TT) 	
III. PH klinikinės klasės nustatymas	<ul style="list-style-type: none"> • PFM ir KAD (art. kraujo dujų) tyrimas • Didelė skiriamosios gebos ir spiralinė KT • Plaučių angiografija 	
IV. PAH įvertinimas	Tipas	<ul style="list-style-type: none"> • Kraujo imuniniai tyrimai (antinuklearinių antikūnų titras, tyrimai dėl tromboembolijos ir kt.) • ŽIV testas • Pilvo ultragarsinis skenavimas (atmeta ma vartų hipertenzija)
	Fizinis pajėgumas	6 mėn. ėjimo mėginys, VO ₂ pikas
	Hemodinamika	<ul style="list-style-type: none"> • Dešinėsios širdies kateterizavimas • Vazoreaktyvumo mėginys (įvertinama hemodinamika ir plaučių kraujagyslių vazoreaktyvumas)

Wensel R. et. al. Circulation 2002; 106: 319-224.

2 lentelė. PAH GYDYMO EFEKTYVUMO ĮRODYMŲ LYGMENYS

A lygmuo	Duomenys paimti iš daugybės atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų ar metaanalizių.
B lygmuo	Duomenys paimti iš pavienių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų ar kartotinių klinikinių tyrimų, kurių rezultatai skiriasi.
C lygmuo	Bendra ekspertų nuomonė ir/ar mažų tyrimų, retrospektyviųjų tyrimų, registru duomenys.

3 lentelė. SIŪLomos GYDYMO METODIKOS (REKOMENDACIJŲ KLASĖS)

I klasė	Yra pakankamai įrodymų ir/ar priimama nuomonė, kad procedūra ar gydymas yra naudingi ir efektyvūs.
II klasė	Yra įrodymų ir/ar nuomonių konfliktas dėl procedūros ar gydymo naudos.
II a klasė	Nauda/efektyvumas sunkiau įrodomi/pagrindžiami.
II b klasė	Gerokai daugiau naudos/efektyvumo įrodymų/nuomonių.
III klasė	Yra pakankamai įrodymų ir/ar priimama bendra nuomonė, kad siūloma procedūra/gydymas yra nenaudinga ir neefektyvi, kai kuriais atvejais gali būti net žalinga.

Badesch B. et. al. Chest 2004; 126: 355-625.

įvertinimas (tipas, funkcinis pajėgumas, hemodinamika) (1 lentelė).

Itin informatyvūs elektrokardiografijos (EKG), radiologijos, echokardiografijos, plaučių arterijos dešinėsios širdies ertmių zondavimo, pulmoangiografijos požymiai [16, 17]. Neinvaziniais diagnostikos metodais [14] – radiologiniu, elektrokardiografiniu, echokardiografiniu – nustatoma dešiniojo prieširdžio ir dešiniojo skilvelio hipertrofija ir dilatacija (1, 2 pav.).

PLAUČIŲ ARTERINĖS HIPERTENZIJOS GYDYMAS

Daugelį metų įprasta PAH gydyti deguonimi, antikoagulantais, kalcio kanalų blokatoriais. Svarbu išsiaiškinti ligos priežastis ir jas šalinti.

Bendrosios priemonės skirtos apriboti išorinių žalingų veiksnių ir tam tikrų aplinkybių poveikį pacientams, sergantiems PAH. Priemonių poveikis pagrįstas ekspertų nuomonėmis. Bendrosioms priemonėms priskiriama fizinis aktyvumas, infekcijų profilaktika (jos turi būti atpažintos ir gydomos), vengimas net ir lengvo laipsnio hipobarinės hipoksijos, prasidedančios 1500–2000 m aukštyje, psichologinė pagalba (specialistas sergančiam pacientui turi suteikti informacijos ir, jei reikia, siūsti pas psichologą ar psichiatrą).

Bendrosioms PAH gydymo priemonėms priskiriama ir nėštumo bei gimdymo kontrolė. Daugelio tyrimų duomenimis, sergančioms PAH moterims, ypač jei PAH susijusi su Eisenmergerio sindromu ar kita sunkia plaučių kraujagyslių liga, nėštumo derėtų vengti.

Medikamentinis gydymas. Jau nuo seno PAH gydyti vartojami geriamieji antikoagulantai, digitalis ir doputemas, diuretikai, deguonis, kalcio kanalo blokatoriai. Visų jų skyrimo pagrįstumo įrodymai yra C lygmens (2 lentelė), indikacijų klasė – II a bei II b (vienu atveju gerokai daugiau naudos/efektyvumo įrodymų/nuomonių, kitu – nauda/efektyvumas sunkiai įrodomi) (3 lentelė).

PAH gydyti iš pirmaeilių vaistų dažniausiai gydytojai skiria kalcio kanalų blokatorių (KKB). Jų vazodilacinis poveikis priklauso nuo kalcio patekimo į lygiųjų raumenų skaidulas, slopinamojo antagonistinio poveikio ET-1, NO išsilaisvinimui. Juos rekomenduojama skirti tik tiems ligoniams, kurių vazodilacinis mėginys teigiamas. Jis atliekamas su trumpai veikiančiais vazodilatatoriais (adenozinu ar prostaciklinu, ar azoto monoksidu). Mėginys laikomas teigiamu, kai vidutinis spaudimas plaučių arterijoje sumažėja ne mažiau kaip 10 mm Hg ir būtinai turi tapti mažesnis kaip 40 mm Hg, o širdies išstumiamo kraujo tūris nesumažėja. Tačiau tik mažiau kaip 10 proc. visų IPAH sergančių ligonių mėginys būna teigiamas.

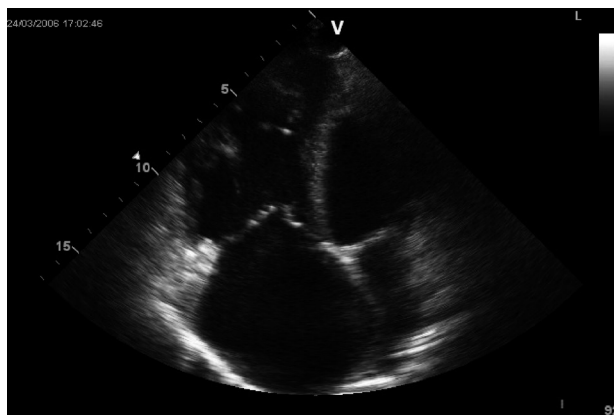
Dažniausiai vartojami kalcio kanalo blokatoriai yra nefedipinas (120–240 mg per parą) ir diltiazemas (240–720 mg per parą).

O. Silbon su kolegomis skyrė retrospektyviąją analizę 557 pacientams, sergantiems idiopatine plaučių hipertenzija, kuriems buvo atliktas vazodilacinis mėginys su epoprostanoliu arba azoto oksidu (NO). Tiems, kurių šis mėginys buvo teigiamas, skirtas gydymas geriamaisiais KKB. Tokių pacientų iš 557 buvo 70. Iš jų tik 38 (< 10 proc.) pastebėtas ilgalaikis pagerėjimas gydant KKB (sumažėjo plaučių spaudimas). Po 7 metų iš pacientų, kuriems pasireiškė ilgalaikis palankus KKB poveikis, neišgyveno tik 1, o iš grupės, pacientų, kuriems tokio KKB poveikio nebuvo, 5 metus išgyveno 48 proc. [10, 16].

Pastaraisiais metais paskelbiama vis daugiau tyrimų duomenų apie PAH patogenezės mechanizmą veikiančius vaistus. Jų vis dažniau skiriama ir kasdienėje klinikinėje praktikoje. Tai prostaciklinai (epoprostenolis, treprostnilas, natrio beraprostatas, iloprostatas), fosfodiasterazės-5 inhibitoriai (sildenafilis) ir endotelino-1 receptorių antagonistai (ambrisentan, bosentan, sitaksentan).



1 pav. PLAUČIŲ ARTERINĖ HIPERTENZIJA (RADIOLOGINIS VAIZDAS)



2 pav. PLAUČIŲ ARTERINĖ HIPERTENZIJA (ECHOKARDIOGRAFINIS VAIZDAS)

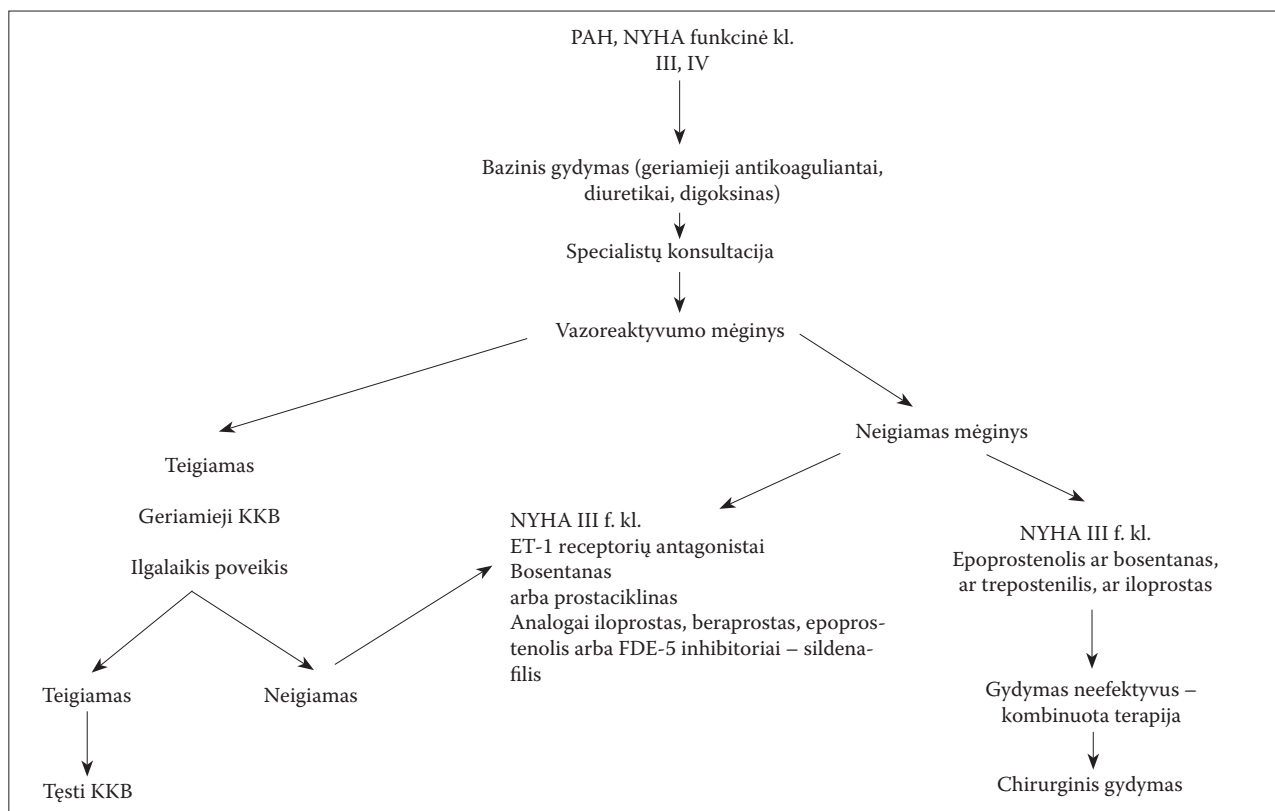
Daugiausia duomenų paskelbta apie sintetinius prostaciklinus ir prostaciklinų analogus. Jie atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, slopina trombocitų agregaciją, kraujagyslių ląstelių migraciją ir proliferaciją, pagerina ET-1 klirensą, veikia tiesiogiai inotropiškai, pagerina deguonies utilizaciją skeleto raumenyse ir hemodinamiką. Apie klinikinę prostaciklinų naudą žinoma iš klinikinių tyrimų su epoprostenoliu, iloprostu.

Vieno iš tyrimų (ištirti 178 pacientai) duomenimis, pacientų, gydomų epoprostenoliu, išgyvenamumas priklauso nuo ligos sunkumo gydymo pradžioje bei atsako į gydymą per pirmuosius 3 mėnesius. Bendrasis išgyvenamumas 85 proc., 70 proc., 63 proc. ir 55 proc. po atitinkamai 1, 2, 3 ir 5 metų. Pacientų, negydytų epo-

prostenoliu, išgyvenamumas buvo atitinkamai 58 proc., 43 proc., 33 proc. ir 28 proc.

Iloprostas efektyvumo tyrimo duomenimis, PAH ligoniams, kuriems buvo ryški plaučių fibrozė, dažnai skiriant iloprostas, smarkiai išsiplėtė plaučių kapiliarai, labai pagerėjo dujų apykaita [17]. Epoprostenolio sukeliama nepageidaujama reakcija yra veido hiperemija, sąnarių skausmai, pėdų ir kojų skausmai, pilvo spazmai, pykinimas, rečiau hipotenzija, o iloprostas – kosulys, veido hiperemija, galvos skausmas.

Dėl endotelino-1 receptorių antagonistų vazodilatacinio poveikio pacientams, sergantiems PAH, pagerėja ir pagrindiniai hemodinamikos parametrai, funkcinė būklė. Pirmasis susintetintas ETA ir ETB receptorių antagonistas yra bosentanas. Jo gerama po



3 pav. PAH GYDYMO ALGORITMAS

125 mg 2 kartus ar po 250–500 mg per parą. Tyrimų duomenimis, vaistas pailgina nueinamą atstumą, sumažina spaudimą plaučių arterijoje ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimą, padidina širdies minutinį tūrį [14, 15]. Nepageidaujamas bosentano poveikis: hepatoksiškumas, veido raudonis, galvos svaigimas, periferinės edema (kulkšnių), teratogeniškumas, nedidelio laipsnio anemija. Yra duomenų, kad bosentanas gali sukelti sėklidžių atrofiją ir vyrų nevaisingumą.

Gydant fosfodiesterazės-5 inhibitoriais pacientus, sergančius PAH, padidėja ciklinio guonazino 3–5 monofosfato (cGMF) sukeliama kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių relaksacija, slopinama jų proliferacija. Klinikinio atsitiktinių imčių kontroliuojamojo tyrimo duomenimis, skiriant 20, 40, 80 mg sildenafilio 3 kartus per dieną pacientams, sergantiems II, III funkcinės klasės PAH, po 12 savaičių 6 minučių ėjimo mėginys buvo teigiamas (nueita papildomai 45 m), o spaudimas sumažėjo 3–5 mm Hg. Sildenafilio sukeliama nepageidaujama reiškiniai neženkliūs: galvos skausmas, regėjimo sutrikimas, nosies užgulimas. Šiuo metu gydymas sildenafiliu taikomas pacientams, sergantiems PAH, kuriems neefektyvus kitas aprobeutas gydymas [17].

Plaučių hipertenzija sergantiems pacientams, kurių fizinis aktyvumas yra labai ribotas ar kurie nepakelia jokio fizinio krūvio, galima bandyti atlikti balioninę prieširdžių pertvaros septostomiją.

Perspektyviaisiais nekontroliuojamaisiais tyrimais vertintas plaučių transplantacijos efektyvumas. Viduti-

nis ligonių išgyvenamumas po plaučių transplantacijos – apie 3 metai.

Pastaraisiais metais atliekami nauji klinikiniai tyrimai ne tik su jau minėtų grupių vaistais PAH gydyti, bet kartu bandomi ir kiti jau minėtų bei kitų grupių vaistai: simvastatinas, imatinibas, vazoaktyvus žarnų peptidas ir kiti. Plaučių arterinės hipertenzijos gydymo algoritmas pateiktas 4 paveiksle.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

REMIGIJUS VALDEMARAS NARGĖLA
CLINIC OF CHEST DISEASES, ALERGOLOGY AND RADIOLOGY
VILNIUS UNIVERSITY

Keywords: pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension.

Summary. The article introduces to current „Pulmonary Arterial Hypertension“ (PAH) classification, revised at the 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension held in Venice, in 2003. Reveals the causes and risk factors of this disease. The attention is paid to genetic predisposition of PAH etiology, principal causes in the aspect of pathogenesis.

This article also reviews pathogenesis, clinical assessment, general treatment options (physical activity, prevention of infections and others), conventional pharmaceutical treatment (the use of supplemental oxygen, anticoagulants, diuretics, increasing and successful use of prostacyclins and its analogues, endothelin-1 receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors).

LITERATŪRA

- Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S et al. Pulmonary arterial Hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *Int J Hematol* 2003; 78: 139-45.
- Castro O, Hoque M, Brown BD, Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003; 101: 1257-61.
- Chaouat A, Coulet F, Favre C et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and dexfeniuramine-associated pulmonary arterial hypertension. *Txorax* 2004; 59: 446-8.
- Hoepfer MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F et al. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 199; 130: 506-9.
- Olivier Sitbon, Marc Humbert, Hilario nunes, Lorence Perent, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. *JACC Journal of the American College of Cardiology*. 2008; p. 783-784.
- Naudžiūnas A. Plaučių arterijos trombinė embolija. Monografija 1998, Vilnius.
- Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:600-7.
- Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336:111-7.
- Sean Gaine. Is the WHO classification a real reflection of the severity of pulmonary arterial hypertension (PAH)? Management of Pulmonary Arterial Hypertension Facts an Fiction. Abstracts Evening Symposium ERS Congress 2005; p.4-7.
- Olivier Sitbon, Marc Humbert, Xavier Jais, et al. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Journal of the American heart Association* 2008; p.3109-3111.
- Vallerie V. McLaughlin, Ronald J. Oudiz, Adaani Frost, Victor F. Tapson, Srinivas Murali et al. Randomized Study of Adding inhaled iloprost to Existing Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension. *American J of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 174: 1257-1263.
- Vallerie V. McLaughlin and Michael D. McGoon. Pulmonary Arterial hypertension. *Circulation j of American Association* 2006; 114: 1417-1431.
- Yuan JXJ, Rubin L.J., Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits. *Circulation*. 2005; 111: 534-538.
- Nazareto Galie, Alan L. hinderliter, Adam Torbicki et al. Effects the oral endothelin-receptorantagonist bosentan on echocardiographicand doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; p. 1385-86.
- Channic RN, Simonneau G, Siton O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, et al. Dzagagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 40S-47S.
- Galie N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-37.