

Plaučių arterijos hipertenzijos diagnostikos ir gydymo šiandienos iššūkiai

TODAY'S CHALLENGES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

DEIMANTĖ HOPPENOT

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Plautinė hipertenzija (PH) – tai būklė, kurios metu nustatomas padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijoje. PH patvirtinama tik atlikus dešinėsios širdies kateterizaciją, kuomet vidutinis ramybėje matuojamas kraujospūdis plaučių arterijoje viršija 20 mm Hg. Plaučių arterijos hipertenzijos (PAH) grupė apima daug skirtingų patologijų, kurias vienija panaši klinika ir patogenetiniai pokyčiai. Manoma, kad PAH serga apie 5 proc. visų PH sergančiųjų. Ankstyva PAH diagnostika ir kuo anksčiau skirtas specifinis gydymas yra itin svarbūs. Kuo anksčiau nustatoma ir pradeda gydyti PAH, tuo geresni ilgalaikiai gydymo rezultatai. Kadangi liga pasireiškia nespecifiniais simptomais, neretai diagnozės nustatymas nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo trunka apie trejus metus.

Reikšminiai žodžiai: plaučių arterijos hipertenzija, dešiniųjų širdies dalių kateterizacija, reta liga, specifinis gydymas.

Summary. Pulmonary hypertension (PH) is a condition in which high blood pressure in the pulmonary arteries is detected. Pulmonary arterial hypertension (PAH) includes a group of disorders with similar pulmonary vascular pathophysiological mechanisms and clinical characteristics. PAH affects about 5 % of all PH cases. Evidently, early diagnosis and treatment of PAH are vital. It may result in an improvement in long-term outcome. Diagnosis of PAH is often delay up to 3 years from the symptom. It is very often due to non-specific symptoms. However, because the disease presents with non-specific symptoms, it often takes up to 3 years from the onset of the first symptoms.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, right heart catheterization, rare disease, specific treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.962>

PLAUTINĖS HIPERTENZIJOS APIBRĖŽTIS

Plautinė hipertenzija (PH) – patofiziologinis sutrikimas, kuris gali pasitaikyti esant daugeliui klinikinių būklių ir komplikuoti daugumą širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo sistemos ligų. Tai progresuojanti plaučių kraujagyslių patologija, kuri, jei tinkamai negydoma, lemia negrįžtamus dešiniojo skilvelio nepakankamumo požymius ir blogą prognozę. Remiantis naujausiais duomenimis [1–5], PH vadinama būklė, kai vidutinis kraujospūdis, išmatuojamas dešiniųjų širdies ertmių kateterizacijos metu plaučių arterijoje ramybėje viršija 20 mm Hg (1 lentelė).

Atkreiptinas dėmesys, kad pirmai grupei priskiriama plaučių arterijos hipertenzija (PAH) – tai plautinės hipertenzijos atvejai, kai nustatoma ikikapiliarinė plautinė hipertenzija ir nėra kitų ikikapiliarinės PH priežasčių (plaučių ligų, lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos ir kt.). Ikikapiliarinė PH diagnozuojama tik tuomet, kai kartu nustatomi šie trys pokyčiai:

1) vidutinis kraujospūdis plaučių arterijoje padidėja daugiau kaip 20 mm Hg;

2) plaučių kraujagyslių pasipriešinimo dydis yra ≥ 3 Vudo vienetų;

3) plaučių arterijos pleištinio kraujospūdžio dydis ≤ 15 mm Hg.

PH istorija ir supratimas apie šią ligą gali būti skirtomi į dvi eras – iki dešinėsios širdies kateterizacijos ir po jos atradimo. Pirmieji dešinėsios širdies kateterizacijos bandymai prasidėjo XX a. trečiojo dešimtmečio pabaigoje Europoje. Šiais laikais dešinėsios širdies ertmės kateterizuojamos Swano-Ganzo kateteriu (jį 1970 m. sukūrė ir į klinikinę praktiką įdiegė gydytojai H. J. C. Swan ir W. Ganz).

PH diagnozė gali būti įtariama remiantis klinicine ligos eiga ir echokardiografijos duomenimis (kuomet nustatomas padidėjęs dešiniojo skilvelio sistolinis spaudimas ir dešiniųjų širdies dalių padidėjimas). Tačiau būtina įsidėmėti, jog PH diagnozė patvirtinama tik dešinėsios širdies kateterizacijos metodu. Paprastai, dešiniųjų širdies ertmių kateterizacija atliekama, kai nėra aiškios širdies arba plaučių ligos (PH 2 arba 3 grupė) arba kai yra ryški dešiniojo skilvelio disfunkcija [6].

Dešiniojos širdies ertmės gali būti kateterizuojamos nenutraukiant gydymo netiesioginio veikimo antikoaguliantais (NVA). Kateterizaciją atlikti saugu, kai tarptautinis normalizuotas santykis (TNS) yra mažesnis nei 3,5. Dažniausiai punktuojama kairioji poraktikaulinė ir dešinioji vidinė jungo venos. Paprastai į veną įstatomas įkiškis (angl. *introducer*), o per jį įstumiamas kateteris. Įstūmus kateterį, pradedama fiksuoti kraujospūdžio kreivė. Gydytojas, atliekantis tyrimą, pagal kraujospūdžio kreives orientuojasi, kur yra kateterio galas. Be to, šio tyrimo metu išmatuojant deguonies kiekį (parcialinį slėgį arba įsotinimą) kraujo iš širdies ertmių mėginiuose, galima nustatyti šuntus tarp sisteminės ir plaučių kraujotakos.

PLAUTINĖS HIPERTENZIJOS KLINIKINĖ KLASIFIKACIJA

Naujausia PH klasifikacija buvo pristatyta 2018 m. VI Pasauliniame plautinės hipertenzijos simpoziume Nicoje. Remiantis šia klasifikacija, PH skirstoma į penkias grupes, kurios sudarytos atsižvelgiant į PH patofiziologinius mechanizmus, klinikinę išraišką, hemodinaminius požymius ir gydymo galimybes (2 lentelė) [1, 6]. Svarbu įsidėmėti, kad tik pirmos grupės PH yra vadinama plaučių arterijos hipertenzija, kuri trumpinama PAH. PAH – paprastai pasižymi agresyviausia ligos eiga ir blogiausiomis baigtimis, nepaisant naujausių gydymo galimybių. Manoma, kad PAH serga apie 5 proc. visų PH sergančiųjų [6]. Nors PH gali vystytis esant daugeliui įvairių klinikinių būklių, vis tik reta liga ji laikoma tik tuomet, kai patvirtinama pirmos grupės (plaučių arterijos hipertenzija, PAH; TLK kodai I 27.0 ir I 27.8), ketvirtos (lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija, LTPH; TLK kodas I 27.2) arba penktos grupės PH. Kairiųjų širdies dalių ligos sukelta PH (antra grupė) yra dažniausiai pasitaikanti ir sudaro 65–80 proc. visų PH atvejų. Dažniausios priežastys, lemiančios antros grupės PH – širdies nepakankamumas (tiek esant sumažėjusiai, tiek išlikusiai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai) bei aortos ir dviburio vožtuvo ydos. Išsivysčiusi PH ir dešiniojo skilvelio disfunkcija, sergant kairiųjų širdies dalių liga, lemia jos progresavimą, sumažėjusią fizinio krūvio toleranciją, blogą kardiologinės ligos prognozę, didina ligonių mirtingumą. Reikia paminėti, kad visose plautinės hipertenzijos klinikinės klasifikacijos grupėse PH lemia blogesnes baigtis.

Bloginantys PAH sergančiųjų prognozę veiksniai yra įvairūs. Vienas jų – PAH kilmė, kuri yra labai glaudžiai susijusi su ligos prognoze. PAH, susijusi su jungiamojo audinio liga, pasižymi blogesne prognoze,

1 lentelė. Hemodinaminiai plautinės hipertenzijos požymiai

Apibrėžimas	Požymiai	Klinikinės plautinės hipertenzijos grupės
Ikikapiliarinė plautinė hipertenzija	Vidutinis PAK > 20 mm Hg PAPK ≤ 15 mm Hg PKP ≥ 3 Vudo vienetų	1, 3, 4 ir 5
Izoliuota pokapiliarinė plautinė hipertenzija	Vidutinis PAK > 20 mm Hg PAPK > 15 mm Hg PKP < 3 Vudo vienetų	2
Mišri ikikapiliarinė ir pokapiliarinė plautinė hipertenzija	Vidutinis PAK > 20 mm Hg PAPK > 15 mm Hg PKP ≥ 3 Vudo vienetų	2 ir 5

PAK – plaučių arterijos kraujospūdis, PAPK – plaučių arterijos pleištinis kraujospūdis, PKP – plaučių kraujagyslių pasipriešinimas; 1 klinikinė grupė – plaučių arterijos hipertenzija; 2 grupė – plautinė hipertenzija dėl kairiųjų širdies dalių ligos; 3 grupė – plautinė hipertenzija dėl plaučių ligų ir (arba) hipoksijos; 4 grupė – plautinė hipertenzija dėl plaučių arterijos obstrukcijos; 5 grupė – plautinė hipertenzija su neaiškiais ir (arba) daugiaveiksniais mechanizmais.

2 lentelė. Plautinės hipertenzijos klasifikacija

<p>1. Plaučių arterijos hipertenzija (PAH)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Idiopatinė 1.2. Paveldima 1.3. Sukelta vaistų ir toksinų 1.4. Susijusi su: <ol style="list-style-type: none"> 1.4.1. jungiamojo audinio ligomis; 1.4.2. ŽIV infekcija; 1.4.3. portine hipertenzija; 1.4.4. įgimta širdies liga; 1.4.5. šistosomiazė. 1.5. PAH, gerai ir ilgai reaguojanti į gydymą kalčio kanalų blokatoriais 1.6. PAH su aiškiais venų, kapiliarų pažeidimo požymiais (PVOL, PKH) 1.7. Persistuojanti naujagimių plautinė hipertenzija
<p>2. Plautinė hipertenzija (PH) dėl kairės širdies pusės ligos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1. PH dėl kairės širdies pusės nepakankamumo esant išlikusiai KSIF 1.2. PH dėl kairės širdies pusės nepakankamumo esant sumažėjusiai KSIF 1.3. Vožtuvinė širdies liga 1.4. Įgytos, įgimtos širdies ir kraujagyslių ligos, lemiančios pokapiliarinę PH
<p>3. Plautinė hipertenzija dėl plaučių ligos ir (arba) hipoksijos</p> <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Obstrukcinė plaučių liga 3.2. Restriktinė plaučių liga 3.3. Kitos mišrios obstrukcinės, restriktinės plaučių ligos 3.4. Hipoksija be plaučių ligos 3.5. Plaučių vystymosi sutrikimai
<p>4. Plautinė hipertenzija dėl plaučių arterijos obstrukcijos</p> <ol style="list-style-type: none"> 4.1. Lėtinė tromboembolinė PH (LTPH) 4.2. Kita plaučių arterijos obstrukcija
<p>5. Plautinė hipertenzija su neaiškiais ir (arba) daugiaveiksniais mechanizmais</p> <ol style="list-style-type: none"> 5.1. Hematologinės ligos 5.2. Sisteminės ir metabolinės ligos 5.3. Kitos ligos 5.4. Kompleksinė įgimta širdies liga

palyginus su idiopatine PAH. Pacientų, sergančių PAH, susijusia su įgimtomis širdies ligomis, išgyvenamumas yra geriausias grupėje. Tačiau blogiausia prognozė yra pacientų, sergančių plaučių venų okliuzine liga ir plaučių kapiliarų hemangiomatoze.

Pulmonologija ir alergologija

LIGOS PAPLITIMAS

Pasaulyje PAH per vienerius metus suseraga 2,4 iš milijono gyventojų. Europoje PAH sergamumas yra 5–10 iš milijono gyventojų. Įvairių registrų duomenimis, daugiausia asmenų serga idiopatine, šeimine arba vaistų sukelta PAH. Jungiamojo audinio ligos (ypač sisteminė skleroderma) yra antra pagal dažnį PAH priežastis po idiopatinės PAH. Su sisteminė skleroderma susijusi PAH sudaro 5–12 proc. ikikapiliarinės hipertenzijos atveju. PAH paprastai dažniau nustatoma moterims, palyginus su vyrais [6, 7].

PATOGENEZĖ

Nors PAH kilmė heterogeniška, vis tik pagrindiniai patogenezės mechanizmai yra panašūs. Sergantiems PAH kyla kraujospūdis plaučių arterijoje ir didėja plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PKP). Nuo slėgio perkrovos kenčia dešinysis skilvelis, dėl to ilgainiui vystosi dešiniojo skilvelio nepakankamumo požymiai. Įrodyta, kad plaučių arterijų sienelės hipertrofuoja dėl suaktyvėjusių plaučių arterijų lygiųjų raumenų, endotelio ląstelių. Fibroblastai, miofibroblastai ir pericitai (mažai diferencijuotos jungiamojo audinio ląstelės) PAH metu taip pat yra aktyvinami ir prisideda prie kraujagyslių sienelių hipertrofijos bei uždegimo. Kartu dėl vykstančių patologinių procesų nyksta ikikapiliarinės arterijos ir aktyvinamos uždegiminės ląstelės (B ir T limfocitai, putliosios bei dendritinės ląstelės, makrofagai ir kt.). Pastarosios sukelia ir palaiko nuolatinį uždegimą aplink plaučių kraujagysles (1 pav.). Visa tai paveikia visas plaučių arterijas, tačiau labiausiai pažeidžiamos distalinės raumeninio tipo arterijos, kurių skersmuo – 70–500 mkm [6, 8]. Žinoma, kad šios ligos metu taip pat pažeidžiamos

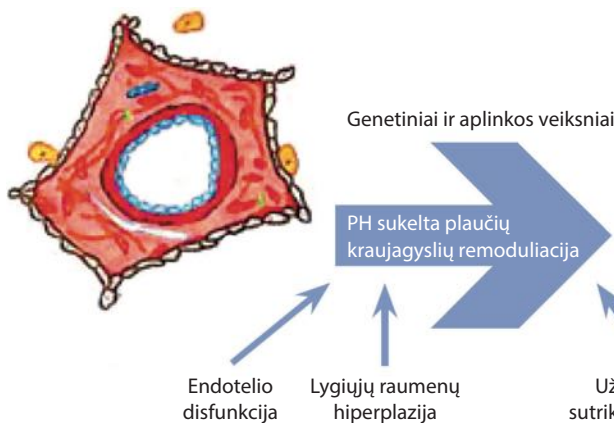
ir pačios smulkiausios arteriolės bei kapiliarai, kurių kraujagyslinis plotas plaučiuose yra didžiausias. Apibendrinus, klasikiniai morfologiniai PAH pokyčiai yra šie: medijos hipertrofija arba hiperplazija, intimos ir adventicijos fibrozė, trombozė *in situ* bei pleksiforminiai pažeidimai. Dėl šių pokyčių ilgainiui plaučių kraujagyslės remodeliuojasi. Sergant PAH, endotelino sistema vaidina labai svarbų vaidmenį ligos patogenezėje. Endotelinas 1 daugiausia išskiriamas iš endotelio ląstelių ir yra vienas galingiausių vazokonstriktorių. Endotelinas aktyvuojasi tiek plazmoje, tiek plaučių audinyje. Žinoma, jog jis taip pat aktyvuoja fibroblastus ir tarpląstelinės medžiagos (matricos) sintezę.

Didėjant kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse, vystosi dešiniojo skilvelio nepakankamumas, o tai yra dažniausia PAH sergančiųjų mirties priežastis. Dešiniojo skilvelio nepakankamumo sunkumas klasifikuojamas pagal Niujorko širdies asociacijos (NŠA, angl. *New York Heart Association* – NYHA) funkci-

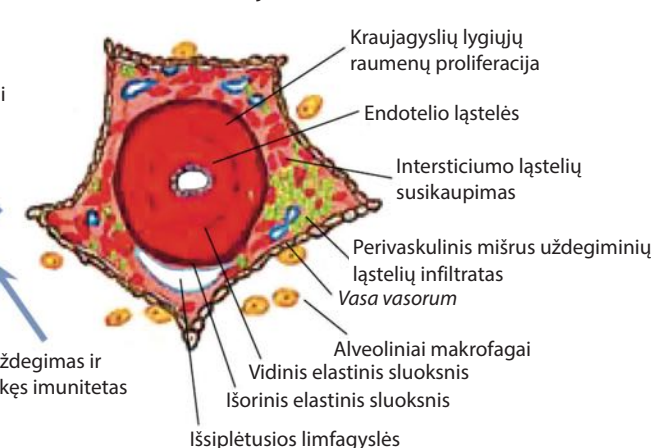
3 lentelė. Plautinės hipertenzijos funkcinės klasės pagal Niujorko širdies asociaciją

Funkcinė klasė	Apibūdinimas
I	Plautinė hipertenzija sergantys pacientai, kurių įprastas fizinis aktyvumas neribojamas: įprastas fizinis aktyvumas nesukelia dusulio, nuovargio, krūtinės skausmo arba presinkopės
II	Plautinė hipertenzija sergantys pacientai, kurių fizinis aktyvumas nežymiai ribojamas: ramybės būsenoje diskomforto nejaučia, tačiau įprastas fizinis aktyvumas sukelia stiprų dusulį, nuovargį, krūtinės skausmą arba presinkopę
III	Plautinė hipertenzija sergantys pacientai, kurių fizinis aktyvumas labai ribojamas: ramybės būsenoje diskomforto nejaučia, tačiau mažesnis už įprastą fizinis aktyvumas sukelia stiprų dusulį, nuovargį, krūtinės skausmą arba presinkopę
IV	Plautinė hipertenzija sergantys pacientai, kurie negali atlikti jokios fizinės veiklos, dešiniojo skilvelio nepakankamumo požymių gali būti ir ramybės būsenoje. Dusulys ir (arba) nuovargis gali būti ramybės būsenoje, o, atliekant beveik bet kokius fizinius veiksmus, simptomai sustiprėja

Sveikos distalinės plaučių arteriolės



Distalinės plaučių arteriolės po PH sukeltos remodeliacijos



1 pav. Plaučių arteriolių remodeliacija sergant plaučių arterijos hipertenzija

nes klases (3 lentelė). Su funkcinė klase tiesiogiai susijęs išgyvenamumas – kuo ji didesnė, tuo blogesnis PAH sergančiųjų išgyvenamumas. Tad funkcinę klasę būtina nustatyti norint įvertinti ligos riziką ir prognozę.

PH KLINIKINIAI POŽYMIAI

PH simptomai nėra patognominiai, dėl to ligos diagnozė neretai nustatoma pavėluotai. PH sergantieji paprastai skundžiasi dusuliu fizinio krūvio metu, bendru silpnumu, galvos svaigimu. Pacientus taip pat gali varginti krūtinės skausmas. Pažengus ligai, gali įvykti sinkopės arba presinkopės. Sausas kosulys arba kraujo atkosėjimas taip pat gali pasireikšti kai kuriems PH sergantiems pacientams, tik rečiau. Progresuojant dešinės širdies pusės nepakankamumui, atsiranda edemų, ascitas, gali būti stebima padidėjusi pilvo apimtis.

Objektyviai tiriant, išklausomas sustiprėjęs antrasis širdies tonas, išryškėjęs jungo venos, ascitas, hepatomegalija ir (arba) splenomegalija, edemos. Auskultuojant paprastai girdimi ūžesiai dėl triburio arba plautinio kamieno vožtuvo nesandarumo [6].

DIAGNOZĖS NUSTATYMAS

Nepaisant geresnių žinių apie PH bei reguliariai atnaujinamo diagnostikos algoritmo, laikas nuo pirmųjų PH simptomų atsiradimo iki diagnozės nustatymo per pastaruosius 20 metų, deja, beveik nepakitęs [6, 9]. Paprastai pacientams PH diagnozės nustatymo tenka laukti iki trejų metų. Greičiausiai tai lemia, jog PAH nebūdingi jokie specifiniai simptomai, o dažniausiai nurodomas simptomas – dusulys – būdingas daugeliui tiek plaučių, tiek širdies patologijų. Taip pat tiek Amerikoje, tiek Europoje ši liga dažnai (apie 80 proc. pacientų) nustatoma jau pažengusios stadijos (NYHA III–IV funkcinės klasės), o tai lemia blogesnes ligos baigtis [10]. Tyrimai rodo, jog pacientai, kurių PH diagnostika truko ilgiau nei dvejus metus, gyvena trumpiau, palyginus su tais pacientais, kuriems PH diagnozė buvo nustatyta 12 mėn. laikotarpiu nuo simptomų atsiradimo [11]. Įdomu, kad per pastaruosius 40 metų pastebėtas PAH fenotipo pasikeitimas: PAH vis dažniau nustatoma vyresnio amžiaus pacientams bei asmenims su didesniu kūno masės indeksu.

Dvimatė echokardiografija yra svarbiausias neinvazinis tyrimas, naudojamas patikrai dėl PH arba įtariant PH [1, 6, 13], o dešiniųjų širdies ertmių kateterizacija – būtina PH diagnozei patvirtinti. 4 ir 5 lentelėje pateikiami pagrindiniai PH echokardiografiniai kriterijai. Esant didelei echokardiografinėi PH tikimybei, dia-

4 lentelė. Plautinės hipertenzijos echokardiografiniai kriterijai

Regurgitacijos per triburį vožtuvą greitis, m/sek.	Kiti echokardiografiniai plautinės hipertenzijos požymiai	Echokardiografinė plautinės hipertenzijos tikimybė
≤ 2,8 arba neišmatuojamas	Nėra	Maža
≤ 2,8 arba neišmatuojamas 2,9–3,4	Yra Nėra	Vidutinė
2,9–3,4 ≥ 3,4	Yra Nebūtinai	Didelė

5 lentelė. Papildomi echokardiografiniai požymiai, leidžiantys įtarti plautinę hipertenziją

A. Skilveliai	B. Plaučių arterija	C. Apatinė tuščioji vena ir prieširdžiai
Dešiniojo ir kairiojo skilvelio pamatinių skersmenų santykis > 1	Plaučių arterijos akceleracijos laikas < 105 msec. ir (arba) „jkarpa“ sistolės viduryje	Apatinės tuščiosios venos skersmuo > 21 mm, sumažėjęs subliuškimas įkvepiant (< 50 proc. įkvepiant staiga arba < 20 proc. kvėpuojant ramiai)
Tarpšilvelinės pertvaros suplokštėjimas (kairiojo skilvelio ekscentriškumo indeksas > 1,1 sistolėje ir (arba) diastolėje)	Ankstyvas diastolinis regurgitacijos greitis per plaučių arterijos vožtuvą > 2,2 m/sek.	Dešiniojo prieširdžio plotas sistolės pabaigoje > 18 cm ²
	Plaučių arterijos skersmuo > 25 mm	

Mažiausiai du požymiai iš skirtingų kategorijų (A / B / C) turi būti nustatomi, kad pakistų plautinės hipertenzijos tikimybės įvertinimas.

gnozė tikslinama toliau atliekant išplėstinius tyrimus, įskaitant ir dešiniųjų širdies ertmių kateterizaciją [9].

Deja, specifinių bendrųjų laboratorinių kraujo tyrimų, diagnozuojant PH, nėra. Tačiau visiems ligoniams būtina atlikti įprastus kraujo, biocheminius ir skydliaukės funkcijos tyrimus. Žema feritino koncentracija – dažnas radinys PH sergančiajam netgi esant gerai hemoglobino koncentracijai. Kepenų funkcijos sutrikimas gali būti dėl stazės, pirminio kepenų susirgimo, skiriamo PH gydymo (ypač endotelino receptorių antagonistais). Skydliaukės pažeidimas, esant PAH, būna dažnai ir turi būti įtariamas staigiai blogėjant būklei. BNP bei NT-proBNP koncentracijos serume padidėjimas yra susijęs su dešiniojo skilvelio perkrova ir yra blogos prognozės požymis. Visais PAH atvejais būtina patikra dėl jungiamojo audinio ligos, hepatito ir ŽIV infekcijos. Jei pacientas atvykęs arba kurį laiką yra gyvenęs endeminiuose kraštuose, kur paplitusi šistosomatozė (Afrika, Azija), būtina taip pat paneigti šią patologiją. Visiems PAH pacientams rekomenduojama atlikti plaučių funkcijos tyrimus (spirogramą), kūno pletizmografiją, išmatuoti plaučių difuzinę gebą (DLCO).

Svarbu atsiminti, kad, sergant tam tikromis ligomis (sisteminė skleroderma arba kita jungiamojo audinio liga, ŽIV infekcija, esant kepenų patologijai, kai numatoma kepenų transplantacija), didėja plautinės hipertenzijos rizika, dėl to reikalinga pacientus regu-

Pulmonologija ir alergologija

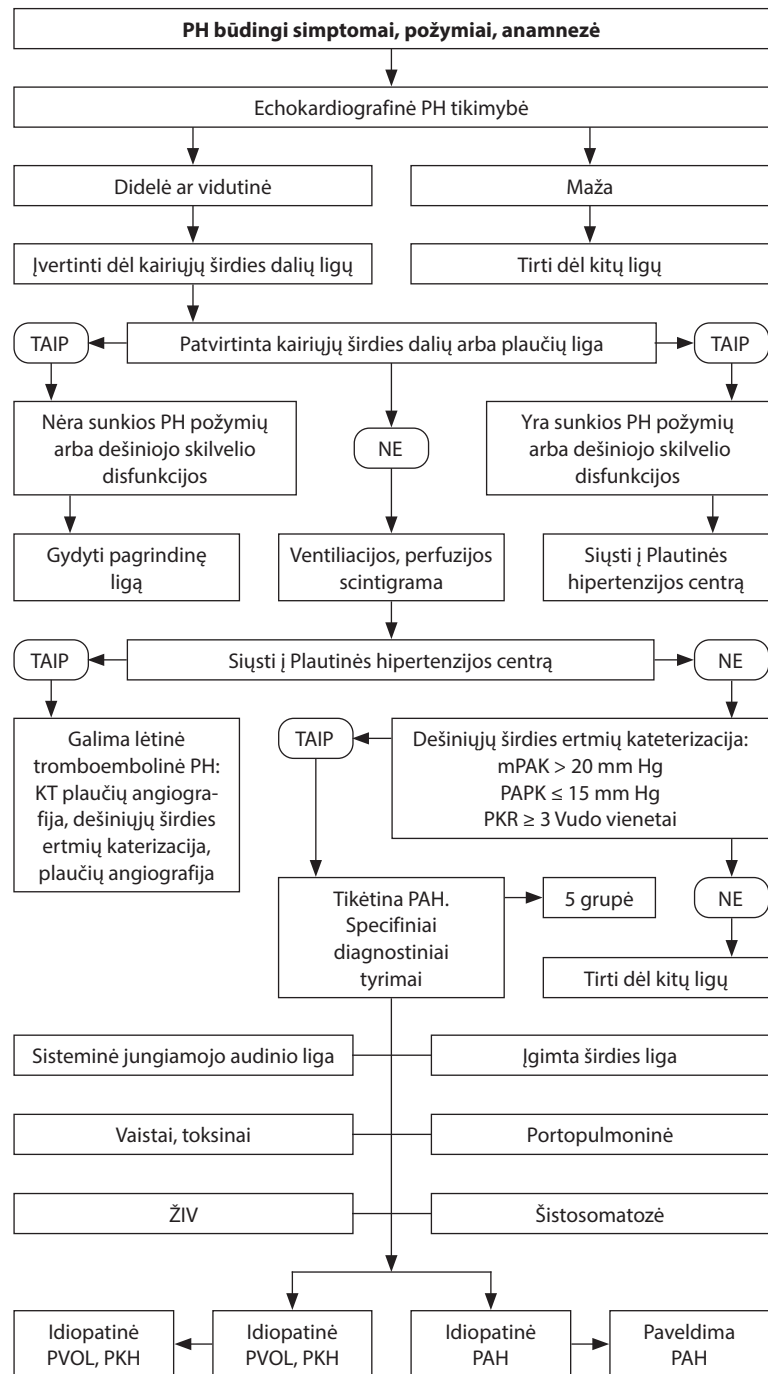
liariai tirti dėl PH, atliekant dvimatį širdies ultragarso tyrimą (vieną kartą per metus).

Galutinai PAH diagnozė patvirtinama atlikus hemodinaminį invazinį tyrimą, nustatius ligos etiologiją ir įvertinus funkcinį paciento būklės sunkumą. Kiekvieną atvejį būtina aptarti PH komandos daugiadalykėje ekspertų komandoje, nes šios patologijos diagnostika reikalauja specifinių pulmonologijos, kardiologijos, radiologijos, gastroenterologijos ir reumatologijos žinių [6]. Dėl to, įtarus bet kokios kilmės PH, pacientą reikia kuo skubiau siųsti į ekspertinius PH centrus (2 pav.), kurie Lietuvoje yra du: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Plautinės hipertenzijos centras (vadovas prof. Skaidrius Miliauskas) ir Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Plautinės hipertenzijos kompetencijos centras (centro koordinatore Elena Jurevičienė).

PLAUČIŲ ARTERIJOS HIPERTENZIJOS GYDYMO PRINCIPAI

Kai patvirtinama plautinės hipertenzijos diagnozė ir jos klinikinė grupė bei kilmė, kuo skubiau skiriamas specifinis gydymas. PAH gydymas – kompleksinė strategija, kurios metu nustatomas pradinis ligos sunkumas, ligos rizika, o po to nuolat vertinamas atsakas į gydymą, sprendžiami ligos, o kartais ir gydymo tam tikromis vaistų grupėmis sukelti iššūkiai. Pagrindinis PAH gydymo tikslas – pasiekti, kad pacientas priklausytų mažos rizikos kategorijai. Būtina įsidėmėti, kad PAH sunkumas ir rizika turi būti vertinami reguliariai, t. y. kas 3–6 mėn. [6]. Yra surašyti keletas rizikos vertinimo būdų. Nėra vieno rekomenduojamo naudoti – visi žemiau išvardyti modeliai ir formulės panašiu tikslumu vertina riziką. Tad rizikos vertinimo modelio pasirinkimas priklauso nuo gydančio gydytojo pasirinkimo. Dažniausiai Lietuvoje naudojamas ESC / ERS gairėse (Europos kardiologų bei Europos respiratologų draugijų) nurodytas rizikos skaičiavimo modelis arba REVEAL (angl. *Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management*) registro skaičiuoklė. Rizika taip pat gali būti vertinama ir pagal kitų PH registrų pateikiamas formules arba kompleksinius išvestinius parametrus FPHN (angl. *French Pulmonary Hypertension Network*), SPAHR (angl. *Swedish PAH Registry*), COMPERA registrų (ir kt.) (6 lentelė).

Vazoreaktyvumo testas (rekomenduojama atlikti naudojant azoto oksidą) turi būti atliekamas tik pacientams, sergantiems idiopatine, įgimta bei su vaistų ir toksinų vartojimu susijusia PAH. Jei vazoreaktyvumo testas teigiamas (kai vidutinis plaučių arterijos kraujospūdis sumažėja daugiau kaip 10 mm Hg ir tampa < 40 mm Hg, o širdies tūris nepakinta), rekomenduojamas gydymas didžiausiomis toleruojamomis kalcio



2 pav. Plautinės hipertenzijos diagnostikos algoritmas

PH – plautinė hipertenzija, PAH – plaučių arterijos hipertenzija, ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas, mPAK – vidutinis kraujospūdis plaučių arterijoje, PAPK – plaučių arterijos pleištinis kraujospūdis, PKR – plaučių kraujagyslių pasipriešinimas, PVOL/PKH plaučių venų okliuzinė liga ir plaučių kapiliarų hemangiomasiozė, KT – kompiuterinė tomografija.

6 lentelė. Rizikos įvertinimas sergant plaučių arterijos hipertenzija

Prognozės kriterijai (vertinant mirties nuo PAH tikimybę per vienerius metus)	Maža rizika (< 5 proc.)	Vidutinė rizika (5–10 proc.)	Didelė rizika (> 10 proc.)
Dešinės širdies pusės nepakankamumo požymiai	Nėra	Nėra	Yra
Simptomų progresavimas	Nėra	Lėtas	Greitas
Sinkopė	Ne	Retai*	Pasikartojanti**
PSO funkcinė klasė	I, II	III	IV
6 min. ėjimo testas	> 440 m	165–440 m	< 165 m
Širdies ir plaučių fizinio krūvio mėginys	Didžiausias VO ₂ > 15 ml/min./kg (> 65 proc. pred.) VE/VCO ₂ nuolydis < 36	Didžiausias VO ₂ 11–15 ml/min./kg (35–65 proc. pred.) VE/VCO ₂ nuolydis 36–44,9	Didžiausias VO ₂ < 11 ml/min./kg (< 35 proc. pred.) VE/VCO ₂ nuolydis 36–44,9, ≥ 45
NT-proBNP koncentracija plazmoje	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP < 1400 ng/l
Vaizdiniai tyrimai (echokardiografija, širdies magnetinis rezonansas)	DP plotas < 18 cm ² , nėra skysčio perikarde	DP plotas 18–26 cm ² , skysčio perikarde nėra arba yra minimaliai	DP plotas > 26 cm ² , yra skysčio perikarde
Hemodinamika	SDP < 8 mm Hg ŠI ≥ 2,5 l/min./cm ² SvO ₂ > 65 proc.	SDP 8–14 mm Hg ŠI 2–2,4 l/min./cm ² SvO ₂ 60–65 proc.	SDP < 8 mm Hg ŠI ≥ 2,5 l/min./cm ² SvO ₂ < 60 proc.

PAH – plaučių arterijos hipertenzija, BNP – smegenų natriurezinis peptidas, NT-proBNP – N galinis smegenų natriurezinis propeptidas, SDP – spaudimas dešiniame prieširdyje, ŠI – širdies indeksas, DP – dešinysis prieširdis, SvO₂ – mišraus veninio kraujo įsotinimas deguonimi, VE/VCO₂ – minutinės ventilacijos ir anglies dioksido gamybos santykis (anglies dioksido ventiliacinis ekvivalentas), VO₂ – deguonies sunaudojimas, PSO – Pasaulio sveikatos organizacija. * kartais pasitaikanti sinkopė fizinio krūvio metu arba ortostatinė sinkopė pacientui, kuris kitais požūriais stabilus; ** pasikartojantys sinkopės epizodai netgi nesant fizinės veiklos.

kanalų blokatorių dozėmis. Jei įtariama plaučių venų okliuzinė liga arba plaučių kapiliarų hemangiomatozė, vazoreaktyvumo testas kontraindikuotinas dėl didelės rizikos plaučių edemos tikimybės.

Nors yra nemažas pasirinkimas skirtingų vaistų, skirtų PAH gydyti, visi šie vaistai priklauso vienai iš trijų vaistų grupių: 1. Endotelino receptorių antagonistai (bosentanas, ambrisentanas, macitentanas); 2. 5 tipo fosfodiesterazės inhibitoriai ir tirpiosios guanilatciklazės stimulatoriai (sildenafilis, tadalafilis, riociguatas); 3. Prostaciklino kelią veikiantys vaistai (treprostinilis, iloprostas, epoprostenolis, seleksipagas).

Esant neigiamam vazoreaktyvumo testui, mažos ir vidutinės rizikos PAH pacientus rekomenduojama pradėti gydyti dviejų vaistų deriniu (dažniausiai endotelino receptorių antagonistais ir 5 tipo fosfodiesterazės inhibitoriumi). Didelės rizikos pacientams, esant neigiamam vazoreaktyvumui, nuo pat pradžių rekomenduojama skirti tris specifinius vaistus, iš kurių vienas – prostaciklino analogas (jei pasirenkama poodinis vaistas treprostinilis, jis skiriamas nuolatine infūzine pompa į poodį arba į veną). Maksimaliu gydymu laikomas toks, kai skiriami trys vaistai, iš kurių vienas – po oda arba į veną leidžiamas prostaciklino analogas. Maža dalis sergančiųjų PAH, kai kompleksinio gydymo veiksmingumas neaiškus, nuo pradžių galėtų būti gydoma vienu vaistu.

Vienu vaistu nuo PAH gydomi:

- pacientai, kuriems stabiliai ir ilgai (daugiau kaip 5–10 metų) išlieka maža rizika [6];

- vyresni nei 75 metų pacientai, kai yra daugybė širdies nepakankamumo su išlikusia išstūmio frakcija rizikos veiksnių (aukštas kraujospūdis, cukrinis diabetas, išeminė širdies liga, prieširdžių virpėjimas, nutukimas);
- pacientai, kuriems įtariama plaučių venų okliuzinė liga arba plaučių kapiliarų hemangiomatozė;
- esant žmogaus imunodeficitu viruso arba portinės hipertenzijos, arba nekoreguotų širdies ydų sukeltai PAH.

Prostaciklino analogų vaistų grupei priklausantis vaistas treprostinilis pasižymi stiriu vazodilaciniu, antitromboziniu, uždegimą slopinamuoju ir antiproliferaciniu poveikiu kraujagyslės sienelei. Gydymas treprostiniliu pagerina paciento fizinį pajėgumą ir plaučių kraujotaką (sumažina vidutinį plaučių arterijos kraujospūdį, plaučių kraujagyslių pasipriešinimą ir t. t.), padeda išlaikyti stabilią paciento būklę bei atitolina plaučių transplantacijos poreikį. Šis vaistas Europoje paprastai lašinamas po oda, jį taip pat galima lašinti ir į veną. Pirmenybė teikiama poodiniam vaisto lašinimui – taip pasiekiamas geras vaisto poveikis su mažesne komplikacijų rizika. Lašinant po oda, paprastai naudojama nedidelė infuzinė pompa ir poodinis kateteris. Vis tik skausmas infuzijos vietoje yra dažniausias poodinio treprostinilio šalutinis poveikis, dėl kurio iki 8 proc. pacientų tenka gydymą nutraukti, o daliai negalima didinti dozės.

Į veną leidžiamas treprostinilis paprastai skiriamas mažai daliai PAH sergančiųjų – dažniausiai, kuomet

Pulmonologija ir alergologija

poodinio vaisto pacientas dėl įvairių priežasčių netoleruoja arba liga žymiai progresuoja ir reikalinga dar labiau intensyvi PAH gydymą. Tokiu atveju pacientas dažniausiai įtraukiamas į skubų plaučių arba plaučių ir širdies komplekso transplantacijos laukiančiųjų sąrašą. Skyrus PAH gydymą intraveniniu vaistu, reikalinga labai nuosekli ir reguliari paciento priežiūra. Kateteris perrišamas kas septynias dienas. O nauja vaisto doze pompa papildoma kas 24–48 val. Tam, kad būtų maksimaliai išvengta komplikacijų, reikalinga reguliari pacientų stebėseną. Atsidavusi ir nuolat tobulėjanti gydytojų bei slaugytojų komanda, neskaičiuojanti savo asmeninio laiko ir pastangų, sąmoningas ir motyvuotas pacientas bei noras kovoti su liga leidžia sėkmingai taikyti šį gydymą ir Lietuvoje.

TOLESNIS GYDYMAS

Jeigu, skyrus pradinį gydymą, pavyksta sumažinti riziką iki mažos, tikslinga toliau tęsti šį gydymą nuolat stebint paciento būklę. Esant nepakankamam klinikiniam atsakui (liga progresuoja arba išlieka vidutinės rizikos), rekomenduojama atlikti hemodinaminę invazinę tyrimą ir, patvirtinus nepakankamą medikamentinį poveikį, skirti papildomą vaistą (kompleksinis nuoseklus gydymas dviem arba trimis vaistais) [6, 11].

Esant lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui ($PaO_2 < 60$ mm Hg), skiriamas nuolatinis gydymas deguonimi, o esant skysčių susilaikymui – diuretikai. Geležies stygius yra dažnas sergant PAH (43 proc. esant idiopatinei, 46 proc. esant sistemeinei sklerodermijai, 56 proc. esant Eizenmengerio sindromui). Yra duomenų, kad

geležies stygius, sergant PAH, blogina fizinio krūvio toleranciją, didina mirštamumą, todėl rekomenduojama stebėti geležies ir feritino kieki ir, esant trūkumui, skirti geležies preparatus papildomai.

PLAUČIŲ TRANSPLANTACIJA

Bet kurios kilmės PAH – progresuojanti ir nepagydoma liga. Paprastai ligai progresuojant ir išsekus medikamentinio gydymo galimybėms, PAH pacientams (iki 65 metų amžiaus) reikalinga plaučių (dažniau) arba širdies ir plaučių komplekso (rečiau) transplantacija. Deja, ne visi pacientai sulaukia donorinio organo. Bendrasis sergančiųjų PAH išgyvenamumas penkerius metus po plaučių transplantacijos siekia 52–75 proc., o 10 metų – 45–66 proc. [6, 14]. Baltijos šalyse pirmą kartą širdies ir plaučių komplekso transplantaciją dėl šeiminės plaučių arterijos hipertenzijos 2009 m. Kauno klinikose atliko prof. Rimantas Benetis.

KAUNO KLINIKŲ PH CENTRO VEIKLA

2022 m. vasario mėnesį Kauno klinikų PH centras paminėjo savo veiklos gyvavimo dešimtmetį. Džiugu, kad per šiuos 10 metų susibūrė nuoširdi, vieninga, nebijanti naujovių ir iššūkių gydytojų bei slaugytojų komanda (3 pav.). Šiandien PH centre aktyviai stebimi ir gydomi daugiau nei 80 skirtingos PH etiologijos pacientų. Būtent Kauno klinikose 2010 m. pirmą kartą Lietuvoje sėkmingai skirtas PAH gydymas poodiniu treprostiniu (prof. S. Miliauskas). Šis gydymas leido pacientei sulaukti sėkmingos plaučių ir širdies komplekso transplantacijos. 2021 m. sėkmingai įdiegtas



3 pav. Kauno klinikų PH centro komanda (nuotraukoje iš kairės į dešinę: dr. Lina Padervinskienė, b. p. sl. Daiva Rimkūnienė, dr. Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, prof. Eglė Eremienienė, prof. Skaidrius Miliauskas (centro vadovas), doc. Deimantė Hoppenot, b. p. sl. Vilija Preikšienė, dr. Aušra Krivickienė, dr. Rūta Dirsienė)

(gyd. R. Ordienė) inovatyvus neoperabilios lėtinės tromboembolinės PH gydymo metodas – plaučių arterijų angioplastika. Taip pat džiaugiamės, kad 2022 m. kovo mėnesį mūsų PH centre pirmą kartą Lietuvoje pradėtas taikyti naujas gydymo būdas PAH gydyti – skiriant treprostinilį į veną (doc. D. Hoppenot). Sunkia progresuojančia PAH sergančiai pacientei Kauno klinikoje įstatytas PICC kateteris (gyd. R. Ordienė), per kurį pradėtas skirti treprostinilis į veną nuolatine infuzija per automatinę specialią pompą. O šių metų gegužės 5 dieną, Pasaulinės PH dienos proga, bendradarbiaujant su Retų ir nediagnozuotų ligų koordinacinio centro vadove doc. Lina Jankauskaite bei Kauno klinikų Komunikacijos tarnybos kolegomis, visuomenei pristatyta ir pirmoji Lietuvoje tinklalaidė apie PH.

Apskritai, retos ligos dažniausiai būna mažai žinomos, tačiau manoma, kad net 6 proc. Lietuvos gyventojų galėtų sirgti bet kokia reta liga, kuri dažnai gali būti nediagnozuota arba ligos diagnozės nustatymas gali užtrukti. Išsamesnė informacija apie PH centrą ir kitus retų ligų centrus Kauno klinikoje bei apie juose dirbančius specialistus-ekspertus rasite čia: <https://www.kaunoklinikos.lt/struktura-ir-kontaktai/centrai/retu-ir-nediagnozuotu-ligu-koordinacinis-centras>

LITERATŪRA

1. **Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gat-zoulis MA, Krowka M, et al.** Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801913.
2. **Hoepfer MM, Humbert M.** The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur Respir J.* 2019;53(3):1900038.
3. **Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al.** Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801897.
4. **Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al.** Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801914.
5. **Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al.** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801915.
6. **Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al.** 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–119.
7. **Barco S, Klok FA, Konstantinides SV, Darteville P, Fadel E, Jenkins D, et al.** Sex-specific differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results from the European CTEPH registry. *J Thromb Haemost.* 2020;18(1):151–61.
8. **Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al.** Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801887.
9. **Weatherald J, Humbert M.** The 'great wait' for diagnosis in pulmonary arterial hypertension. *Respirology.* 2020;25(8):790–2.
10. **Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M.** Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):603–14.
11. **Khou V, Anderson JJ, Strange G, Corrigan C, Collins N, Celermajer DS, et al.** Diagnostic delay in pulmonary arterial hypertension: Insights from the Australian and New Zealand pulmonary hypertension registry. *Respirology.* 2020;25(8):863–71.
12. **Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al.** Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801904.
13. **D'Alto M, Di Maio M, Romeo E, Argiento P, Blasi E, Di Vilio A, et al.** Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *Eur Respir J.* 2022:2102548.
14. **Bartolome S, Hoepfer MM, Klepetko W.** Advanced pulmonary arterial hypertension: mechanical support and lung transplantation. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170089.