

# PLJUČNA HIPERTENZIJA

## PULMONARY HYPERTENSION

AVTOR / AUTHOR:

prim. asist. dr. Robert Marčun, dr. med., spec.

*Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik,  
Golnik 36, 4204 Golnik, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

robert.marcun@klinika-golnik.si

## 1 UVOD

Pljučna hipertenzija je stanje z zvišanim krvnim tlakom v pljučnem krvnem obtoku. Povzročča obremenitev desnega srca, kar vodi najprej v funkcionalne, nato pa še morfološke spremembe desnega srca. Klinično se kaže kot desnostransko srčno popuščanje. Kadar so spremembe desnega srca povezane s pljučno hipertenzijo v sklopu prizadetosti pljuč, govorimo o pljučnem srcu.

Zaradi raznovrstne etiologije in patogeneze pljučne hipertenzije bolnike s pljučno hipertenzijo obravnavajo v medsebojnem sodelovanju različne medicinske specialnosti, kot so pnevmologija, kardiologija, revmatologija, hematologija, infektologija, pediatrija in radiologija.

Nezdravljena pljučna hipertenzija je povezana s slabo prognozo. Do nedavnega je bilo zdravljenje samo podporno. V zadnjih letih je prišlo do velikega napredka v zdravljenju nekaterih oblik pljučne hipertenzije, tako z zdravili kakor tudi operativno. Zaradi raznolikosti razlogov za nastanek pljučne hipertenzije, je pred odločitvijo za uvedbo zdravljenja nujno potrebno opredeliti vzrok nastanka, pristop k obravnavi pa je običajno multidisciplinaren.

## POVZETEK

Pljučna hipertenzija je opredeljena s srednjim pljučnim arterijskim tlakom  $\geq 25$  mmHg izmerjenim z desnostransko srčno katetrizacijo v mirovanju. Kadar so spremembe desnega srca povezane s pljučno hipertenzijo v sklopu prizadetosti pljuč, govorimo o pljučnem srcu. Diagnoza pljučne hipertenzije se postavlja stopenjsko, sočasno se išče vzrok nastanka. Ehokardiografija je temeljna neinvazivna preiskava ob kliničnem sumu na pljučno hipertenzijo. Pri zdravljenju pljučne hipertenzije je prišlo v zadnjih desetletjih do pomembnega napredka, saj imamo za nekatere oblike pljučne arterijske hipertenzije že možnost zdravljenja z novejšimi zdravili, ki izboljšajo ne samo kvaliteto ampak tudi preživetje bolnikov. Za zdravljenje kronične pljučne tromboembolične hipertenzije je pomemben razvoj kirurških tehnik, ob odpovedi terapij pride v poštev tudi transplantacija pljuč.

## KLJUČNE BESEDE:

pljučna hipertenzija, diagnostika, terapija

## ABSTRACT

Pulmonary hypertension is defined as mean pulmonary arterial pressure equal to or greater than 25 mmHg, measured via right heart catheterisation in a relaxed patient. An alteration in the right heart associated with pulmonary hypertension in diseased lungs is called cor pulmonale. The diagnosis of the disease is gradual and the causes are sought. Echocardiogram is the main non-invasive investigation when there pulmonary hypertension is highly suspected. A lot of progress has been made recently in the treatment of pulmonary hypertension with some types of pulmonary hypertension being treated with newer drugs that not only increase the quality of life of patients but also their survival. Surgical advancements remain important for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, while lung transplantation is the last resort when treatment fails

## KEYWORDS:

pulmonary hypertension, diagnostics, treatment

Ker se področje razumevanja etiopatogeneze, diagnostike in zdravljenja različnih oblik pljučne hipertenzije v zadnjih desetletjih hitro razvija, je potrebno stalno spremljati novosti

## ALI STE VEDELI?

- Od začetka simptomov do končne diagnoze pljučne hipertenzije traja dve leti
- Osnovna presejalna preiskavna metoda je ultrazvok srca
- Zdravljenje s specifičnimi zdravili se uvaja le pri pljučni hipertenziji skupine 1 in 4
- Nove smernice priporočajo zdravljenje z več zdravili pri določeni skupini bolnikov
- Zdravljenje in vodenje bolnikov se izvaja v referenčnih centrih
- Prognoza bolnikov se izboljša če zdravljenje pričnemo ko je bolnik v dobri kondiciji
- Najboljši rezultati so v skupini 4 če je izvedljiva kirurška terapija
- Ob poslabševanju kliničnega stanja bolnika kljub kombinirani terapiji je izhod transplantacija pljuč

tako glede obravnave kot zdravljenja. Konsenze o tem se sprejema na Svetovnem simpoziju o pljučni hipertenziji, ki poteka neodvisno od farmacevtskih podjetij pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije vsakih nekaj let. Četrti po vrsti je bil v Dana Pointu v Kaliforniji leta 2008, po katerem so bile 2009 izdane smernice, smernice obravnave pa so obnovili 2013 po 5. Simpoziju v Nici (1 - 3). Najnovejše smernice so bile objavljene v European Heart Journal avgusta 2015.

## 2 DEFINICIJA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Pljučna hipertenzija je opredeljena s srednjim pljučnim arterijskim tlakom  $\geq 25$  mmHg izmerjenim z desnostransko srčno katetrizacijo v mirovanju. Če je pljučni zagozditveni kapilarni tlak izmerjen sočasno pod 15 mmHg, govorimo o prekapilarni ali pljučni arterijski hipertenziji, ki je posledica bolezni pljuč in/ali motene mehanike dihanja zaradi sprememb v prsnem košu in/ali motene regulacije dihanja in/ali

trombembolije in/ali prizadetosti samega pljučnega žilja. Kadar je pljučni zagozditveni kapilarni tlak večji od 15 mmHg, govorimo o pokapilarni pljučni hipertenziji, ki je posledica bolezni levega srca (1 - 4).

Natančnih podatkov o prevalenci pljučne hipertenzije po posameznih skupinah ni na voljo. Najpogostejši vzrok za pljučno hipertenzijo so bolezni levega srca, čeprav je pri teh pljučna hipertenzija redko hude stopnje. Kadar je pljučna hipertenzija huda, pomislimo na možnost kombinirane pre- in pokapilarne pljučne hipertenzije, ki jo definiramo z diastoličnim tlačnim gradientom (DPG, iz angl. dyastolic pulmonary gradient), ki ga dobimo, če od diastoličnega pljučnega arterijskega tlaka odštejemo pljučni zagozditveni tlak (Preglednica 1) (1).

## 3 ETIOPATOGENEZA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Etiopatogeneza pljučne hipertenzije je raznolika. Doslej je najbolj raziskana etiopatogeneza pljučne arterijske hipertenzije povezane s sistemskimi boleznimi veziva, s perifernimi trombembolizmi in idiopatske ali družinske pljučne hipertenzije. Pri tej obliki pljučne hipertenzije igra najpomembnejšo vlogo endotelijska disfunkcija pljučnih žil, ki vodi do konstrikcije pljučnih žil, *in situ* tromboz in remodelacije celotne žilne stene. Do endotelijske disfunkcije pride zaradi različnih doslej še ne dokončno raziskanih razlogov, tako pridobljenih, kakor tudi genetskih.

Zaradi endotelijske disfunkcije se zniža nastajanje prostaciklina in endogenega dušikovega oksida ob istočasnem povečanem nastajanju endotelina-1. Vse to povzroča vazokonstrikcijo in proliferacijo gladkih mišic v pljučnih arteriolah. Sočasno so lahko okrnjeni tudi procesi preprečevanja proliferacije in nastajanja *in situ* tromboz, ki sicer normalno potekajo. Okvari žilne stene se pridruži fibrinoidna nekroza in lokalne tromboze. Posledica je povečan upor v arterijskem pljučnem žilju. Ker je pljučno žilje pri zdravem človeku sistem z nizkimi tlaki, povečanje upora pomeni močno obremenitev desnega prekata pri iztisu. Posledici sta hipertrofija in dilatacija desnega srca, ki v napredovalem stanju privede do odpovedi desnega prekata, simptomov in znakov desnostranskega srčnega popuščanja, majhnega minutnega volumna srca in kronične hipoksemije, sprva le ob naporu, kasneje pa tudi v mirovanju (1 - 4).



Preglednica 1: Hemodinamične definicije pljučne hipertenzije (1).

Table 1: Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension (1)

Definicija	Značilnosti	Klinične skupine
<b>Pljučna hipertenzija (PH)</b>	mPAP $\geq$ 25 mm Hg	Vse
<b>Prekapilarna PH</b>	mPAP $\geq$ 25 mm Hg PAWP $\leq$ 15 mm Hg	1. Pljučna arterijska hipertenzija 3. PH zaradi pljučnih boleznih 4. Kronična trombembolična PH 5. PH z nejasnimi ali večvzročnimi mehanizmi
<b>Pokapilarna PH</b>	mPAP $\geq$ 25 mm Hg PAWP $\leq$ 15 mm Hg	2. PH zaradi boleznih levega srca 5. PH z nejasnimi ali večvzročnimi mehanizmi
<ul style="list-style-type: none"> <li>Izolirana pokapilarna PH</li> </ul>	DPG $<$ 7 mm Hg in/ali PVR $\leq$ 3 WUD	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kombinirana pokapilarna in prekapilarna PH</li> </ul>	PG $\geq$ 7 mm Hg in/ali PVR $>$ 3 WU	

## 4 KLASIFIKACIJA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Pljučna hipertenzija se pojavlja pri različnih boleznih. Zadnja veljavna klasifikacija nam omogoča lažje odločanje o obravnavi in zdravljenju bolnikov z različnimi oblikami pljučne hipertenzije (Preglednica 2) (1).

## 5 KLINIČNA SLIKA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Klinična slika pljučne hipertenzije je posledica majhnega minutnega volumna, obremenitve desnega prekata, ki lahko postane tudi ishemičen, kronične hipoksemije ter lokalnih težav zaradi raztezanja pljučnih arterij in pritiska razširjenih pljučnih arterij na okolne strukture.

Vodilni simptom pljučne hipertenzije je, ne glede na njeno etiologijo, dispneja. Sprva se pojavlja samo ob naporih, kasneje pa že v mirovanju. Običajno se poveča leže (ortopneja) in kadar se bolniki sklonijo. Glede na stopnjo dispneje bolnike uvrstimo po WHO klasifikaciji v štiri funkcijske razrede, od česar je odvisna tudi odločitev o nadaljnjih

diagnostičnih postopkih in zdravljenju. Pomembna je tudi hitrost nastanka dispneje. Pri akutni dispneji je vedno v igri možnost akutne pljučne embolije. Že od zgodnje faze boleznih naprej se pojavlja tudi utrujenost.

Z napredovanjem bolezni se pričnejo pojavljati bolečine v prsnem košu podobne angini pectoris (posledica raztezanja pljučnih arterij in/ali ishemije preobremenjenega desnega prekata), simptomi in znaki desnostranskega srčnega popuščanja, med katerimi je najbolj očitno otekanje nog ter sinkope in presinkope ob naporu zaradi premajhnega minutnega volumna srca. V napredovalem obdobju se lahko pojavijo tudi hemoptize in redko hripavost (Ortnerjev sindrom) zaradi pareze leve glasilke ob kompresiji levega povratnega larinžalnega živca z razširjeno levo pulmonalno arterijo.

## 6 DIAGNOSTIKA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Diagnoza pljučne hipertenzije se postavlja stopenjsko, sočasno se išče vzrok njenega nastanka. Ko na osnovi kliničnega pregleda postavimo sum na pljučno hipertenzijo, opravimo najprej osnovne preiskave, EKG, RTG prsnega koša v dveh projekcijah in pri bolnikih, ki jim stanje dopušča

Preglednica 2: Klinična klasifikacija pljučne hipertenzije (1).

Table 2: Clinical classification of pulmonary hypertension (1)

1. Pljučna arterijska hipertenzija
1.1. idiopatska
1.2. hereditarna
1.3. zdravila in toksini
1.4. povezana z:
1.4.1. boleznimi veziva
1.4.2. infekcijo s HIV
1.4.3. portalno hipertenzijo
1.4.4. prorojene srčne napake z shunti
1.4.5. shistosomioza
1' Pljučna venookluzivno bolezen in/ali pljučno kapilarna hemangiomatoza
1" Perzistentna pljučna arterijska hipertenzija novorojenčka
2. Pljučna hipertenzija zaradi prizadetosti levega srca
2.1. sistolična disfunkcija
2.2. diastolična disfunkcija
2.3. boleznimi zaklopk
3. Pljučna hipertenzija zaradi pljučnih boleznimi in/ali hipoksemije
3.1. pri obstruktivnih boleznimi pljuč
3.2. pri boleznimi pljučnega intersticija
3.3. pri drugih pljučnih boleznimi
3.4. pri motnjah dihanja v spanju
3.5. pri alveolni hipoventilaciji
3.6. pri življenju v višavju
3.7. pri motnjah v razvoju in rasti pljuč
4. Kronična trombembolična pljučna hipertenzija in druge pljučne arterijske obstrukcije
4.1. Kronična trombembolična pljučna hipertenzija
4.2. Druge pljučne arterijske obstrukcije: angiosarkom, drugi intravaskularni tumorji, arteritis, kongenitalna stenoza pljučne arterije, paraziti
5. Pljučna hipertenzija nepojasnjene ali kombiniranega mehanizma
5.1. hematološke boleznimi
5.2. sistemske boleznimi, sarkoidoza, histiocitoza, limfangioleiomyiomatoza
5.3. metabolične motnje
5.4. ostalo



spirometrijo z difuzijsko kapaciteto pljuč za CO. V EKG lahko najdemo p-pulmonale, znake obremenitve in hipertrofije desnega prekata, v napredovali fazi bolezni je pogosta atrijska fibrilacija. Na RTG pc v dveh projekcijah so lahko vidne široke centralne pljučne arterije, žilje proti periferiji je reducirano, povečana sta lahko desni atrij (izbočena desna kontura srca na PA projekciji) in desni ventrikel (povečana kontura srca zapolni restrosternalni prostor – vidno na stranski projekciji). Na RTG pc vidimo tudi morebitno osnovno pljučno bolezen (npr. intersticijske spremembe pljuč). V pljučni funkciji je že samo zaradi pljučne hipertenzije običajno znižana difuzijska kapaciteta pljuč za CO, pokaže pa tudi spremembe zaradi morebitne osnovne pljučne bolezni. Če je bolnik v respiracijski insuficienci, je nujna seveda tudi plinska analiza arterijske krvi.

Ehokardiografija je temeljna neinvazivna preiskava ob kliničnem sumu na pljučno hipertenzijo. Z ehokardiografijo ocenimo verjetnost pljučne hipertenzije glede na različne ultrazvočne meritve (Preglednica 3 in 4), določimo funkcijo in morfologijo levega in desnega ventrikla ter spremljamo odziv na terapijo pri bolnikih s pljučno hipertenzijo.

Pogoj za dopplersko oceno sistolnega tlaka v pljučni arteriji je trikuspidalna insuficienca in ustrezna vidljivost. Pri sistolnem tlaku v pljučni arteriji nad 35 mmHg je prevalenca trikuspidalne insuficience 80 %, pri tlaku nad 50 mmHg pa v več kot 95 %. Pri bolnikih s KOPB pa je problem vidljivost, saj je le v 44 % zadovoljiva za ustrezne meritve. Dopplersko izmerimo ob ustrezni vidljivosti in signalu trikuspidalne insuficience maksimalno hitrost trikuspidalne insuficience, iz katere potem z Bernulijevo enačbo izračunamo maksimalni gradient tlaka med desnim atrijem (DA) in desnim prekatom (DP). Tlak v desnem atriju lahko ocenimo klinično ali ultrazvočno in ga prištejemo maksimalnemu gradientu tlaka med DA in DP. Tlak, ki ga s tem dobimo, je sistolni tlak v pljučni arteriji (PASP). Pogoj za to je prisotnost signala trikuspidalne insuficience in odsotnost pulmonalne stenoze. S srčno katetrizacijo izmerimo srednji tlak v pljučni arteriji (srednji PAP). Ultrazvočno ga lahko izračunamo s pomočjo formule:  $0,65 \times \text{PASP} + 2 \text{ mmHg}$ . Ocena morfologije in funkcije desnega prekata je otežena zaradi nenavadne stožčaste oblike, lege in trabekulacije. Pri oceni zato upoštevamo rezultate več ehokardiografskih presekov, kjer ocenimo velikost in obliko desnega prekata,

**Preglednica 3:** Ehokardiografska verjetnost za pljučno hipertenzijo pri simptomatskih bolnikih s sumom na pljučno hipertenzijo (1).

**Table 3:** Echocardiographic probability of pulmonary hypertension in symptomatic patients with a suspicion of pulmonary hypertension (1)

Maksimalna hitrost trikuspidalne regurgitacije (m/s)	Prisotnost ostalih eho znakov pljučne hipertenzije	Ehokardiografska verjetnost za pljučno hipertenzijo
≤ 2,8 ali nemerljiva	Ne	Majhna
≤ 2,8 ali nemerljiva	Da	Zmerna
2,9 – 3,4	Ne	
2,9 – 3,4	Da	Velika
> 3,4	Ni potrebno	

**Preglednica 4:** Ehokardiografski znaki, ki kažejo na pljučno hipertenzijo in se uporabljajo za oceno verjetnosti za pljučno hipertenzijo poleg hitrosti trikuspidalne regurgitacije (1).

**Table 4:** Echocardiographic signs suggesting pulmonary hypertension used to assess the probability of pulmonary hypertension in addition to tricuspid regurgitation velocity measurement (1)

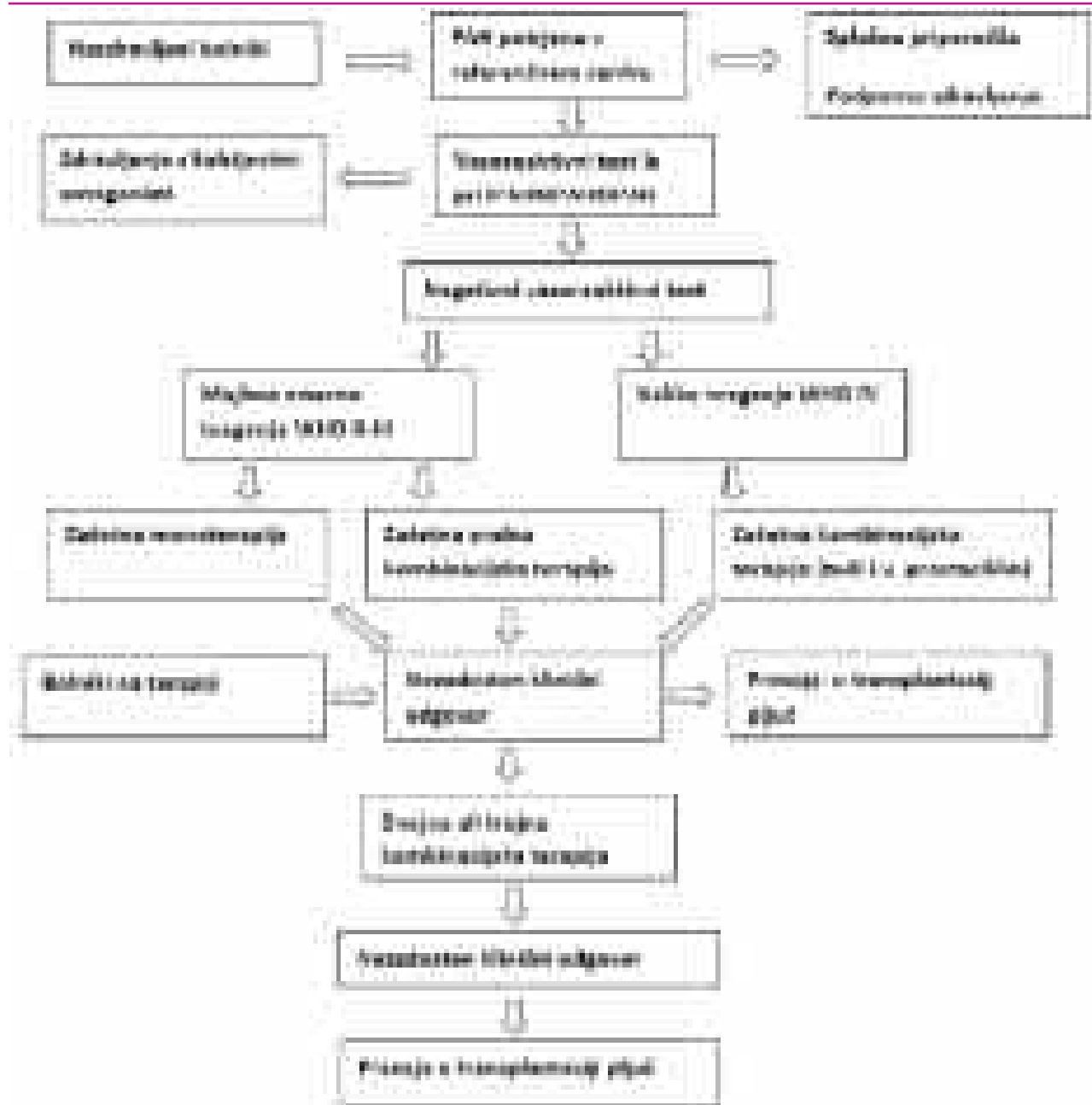
Desni in levi prekat	Pljučna arterija	Spodnja votla vena in desni atrij
Razmerje premera DV/LV > 1,0	RVOT akceleracijski čas < 105 in/ali sistolična zarez	SVV > 21 mm in zmanjšan kolaps med vdihom
Sploščen IVS (ekscentrični indeks LV > 1,1)	Zgodnja diastolična hitrost PR > 2,2 m/s	Površina desnega preddvora > 18 cm <sup>2</sup>
	Premer pljučne arterije > 25 mm	

debelino in gibanje proste stene, interventrikularnega septuma in trikuspidalnega obroča (*ang.* tricuspid annular plane systolic excursion=TAPSE) (5).

Za natančnejšo opredelitev funkcije in morfologije desnega srca bo v prihodnosti verjetno metoda izbora magnetna resonanca srca in tridimenzionalna ehokardiografija.

Funkcionalno stanje bolnika ocenimo s šestminutnim testom hoje (prehojena razdalja manj kot 200 m napoveduje slabo prognozo, nad 500 m pa dobro) in določanjem serumske vrednosti B-natriuretičnega peptida (BNP).

Pri neinvazivno dokazani pljučni hipertenziji, ki ni povezana z nobeno od drugih bolezni ali je večja, kot bi jo pričakovali



Slika 1: Algoritem zdravljenja pljučne arterijske hipertenzije (skupina 1) (1, 4).

Figure 1: Evidence based treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension patients (for group 1 patients)



glede na osnovno bolezen, vedno opravimo V/P scintigrafijo pljuč in/ali CT angiografijo pljučnih arterij za izključitev pljučnih tromboembolizmov. Zaenkrat je pri akutni pljučni emboliji metoda izbora CT angiografija, pri kroničnih tromboembolizmih pa V/P scintigrafija pljuč (s CT angiografijo pljučnih arterij se namreč lahko spregleda delno rekanalizirane pljučne arterije), prednost ima le pri bolnikih s pomembno pljučno boleznijo.

Za postavitev končne diagnoze pljučne hipertenzije in njeno dokončno opredelitev je potrebno invazivno merjenje tlakov v pljučni cirkulaciji z desnostransko kateterizacijo srca, ob sumu na levostransko prizadetost srca se sočasno opravi tudi levostranska kateterizacija srca. V primeru, da gre za pljučno arterijsko hipertenzijo, se opravi še test reverzibilnosti pljučne arterijske hipertenzije z vazodilatacijskim testom z dušikovim oksidom, redkeje z drugimi vazodilatatorji. Pozitiven vazoreaktivni test je opredeljen kot vsaj 10 mm Hg padec srednjega pljučnega arterijskega tlaka, ki mora pasti vsaj do 40 mmHg ob nespremenjenem minutnem volumnu srca. Nekateri opredeljujejo pljučno vazodilatacijo kot vsaj 20 % padec pljučnega žilnega upora, saj zmanjšanje pljučnega arterijskega tlaka zaradi povečanja minutnega volumna srca ne pomeni zmanjšanja upora in s tem ne vazodilatacije pljučnega žilja (3). Ocena reverzibilnosti je pomembna zaradi odločitve o načinu zdravljenja in postavitvi prognoze bolezni.

## 7 ZDRAVLJENJE PLJUČNE HIPERTENZIJE

Še nedavno nazaj je bilo zdravljenje pljučne hipertenzije samo simptomatsko, prognoza pa slaba. V zadnjih letih je prišlo do pomembnega napredka, saj imamo za nekatere oblike pljučne arterijske hipertenzije že možnost zdravljenja z novejšimi zdravili, ki izboljšajo ne samo kvaliteto, ampak tudi preživetje bolnikov. Pljučno arterijsko hipertenzijo zdravimo s specifičnimi zdravili, ki spadajo v tri skupine:

- antagonisti endotelinskih receptorjev (ambrisentan, bosentan, macitentan),
- inhibitorji 5-fosfodiesteraze (sildenafil, tadalafil) in stimulator gvanilatne ciklaze (riociguat)
- prostanidi (epoprostenol, iloprost, treprostinil) in agonist prostaciklinskih receptorjev (seleksipag) (1).

Priporoča se, da se bolniki s pljučno arterijsko hipertenzijo vodijo v referenčnih centrih po algoritemu zdravljenja na sliki 1 (1, 4).

Novo smernice prinašajo novosti v zdravljenju bolnikov s KTEPH (skupina 4), pri katerih je temeljno zdravljenje kirurško, t.j. pljučna endarterektomija. Glede na izsledke zadnjih raziskav nove smernice pri neoperabilnih bolnikih s KTEPH priporočajo zdravljenje s specifičnimi zdravili, pri izbranih bolnikih je na voljo tudi nov postopek balonske pljučne angioplastike (BPA).

Ob odpovedi medikamentoznega zdravljenja je pri nekaterih oblikah pljučne hipertenzije zadnji izhod transplantacija pljuč.

## 8 ZAKLJUČEK

Diagnoza pljučne hipertenzije se postavlja stopenjsko, sočasno se išče vzrok nastanka. Ehokardiografija je temeljna neinvazivna preiskava ob kliničnem sumu na pljučno hipertenzijo. Zdravila uporabljamo pri ozki skupini bolnikov NYHA 2 do 4 pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo in pri pljučni hipertenziji zaradi kroničnih pljučnih tromboembolizmov, če ti niso operabilni. Nove smernice prinašajo novosti v zdravljenju bolnikov s kroničnimi pljučnimi tromboembolizmi (skupina 4), pri katerih je temeljno zdravljenje kirurško, t.j. pljučna endarterektomija.

## 9 LITERATURA

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 2016; 37: 67 -119.
- Galie N, Simonneau G, et al. *Proceeding of the 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension, JACC 2013*, 62: D1-D126.
- Galie N, Hoeper MM, Torbicki A, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009*; 30: 2493-2537.
- Prokšelj K, Gorjup V, Toplišek J et al. *Priporočila za diagnosticiranje in zdravljenje pljučne hipertenzije. V: Fras, Z (ur.) et al. Zbornik prispevkov: 57. Tavčarjevi dnevi, Portorož, 5.-7. november 2015. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, 2015. 31-38.*
- Ruxandra Jurcut R, Sorin Giusca S, La Gerche A et al. *The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? Eur Heart J 2010*; 11: 81-96.