

TESTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Plaučių arterinė hipertenzija

Dagmara Reingardienė

Kauno medicinos universiteto Intensyviosios terapijos klinika

Raktažodžiai: plaučių arterinė hipertenzija, dešinėsios širdies nepakankamumas.

Santrauka. Plaučių arterinė hipertenzija gyvybei grėsminga, progresuojanti plaučių kraujagyslių liga, sukelianti spaudimo plaučių arterijose padidėjimą. Nustatoma, kai vidurinis spaudimas plaučių arterijoje padidėjęs daugiau nei 25 mmHg ramybėje ir daugiau nei 30 mmHg fizinio krūvio metu. Kol kas ši liga nepagydoma. Tačiau specializuotas gydymas gali sumažinti plaučių hipertenziją, palengvinti ligos simptomus, didinti ligonių aktyvumą ir prailginti gyvenimo trukmę.

Šiame apžvalginiame straipsnyje bandyta apžvelgti šios ligos klinikinę klasifikaciją, rizikos veiksnius ir susijusias būkles, plaučių hipertenzijos patologiją bei patogenezę, diagnostinius metodus bei ligos nustatymą, klinikinę eigą. Aptarti visi šiuo metu rekomenduojami plaučių hipertenzijos gydymo būdai (kalcio kanalų blokatoriai, prostaciklino analogai, endotelino receptorių antagonistai, fosfodiesterazės-5 inhibitoriai ir kt.). Taip pat aprašomos ir šiuo metu taikomos intervencinės procedūros, gydymo kombinacijos bei plaučių arterinės hipertenzijos gydymo naujos (selektyvūs serotonin inhibitoriai, endotelinių ląstelių augimą slopinantys faktoriai, kalio kanalų atvėrikčiai ir kt.) ir šios retos ligos prognozė.

Plaučių arterinė hipertenzija yra grupė ligų, kurioms būdingas progresuojantis spaudimo plaučių arterijoje didėjimas, sąlygojantis dešiniojo skilvelio nepakankamumą ir priešlaikinę mirtį.

Plaučių arterinė hipertenzija nustatoma, kai vidurinis spaudimas plaučių arterijoje ramybės metu didesnis nei 25 mmHg, fizinio krūvio metu didesnis nei 30 mmHg. Spaudimo plaučių arterijoje padidėjimas susijęs su padidėjusiu plaučių kraujagyslių pasipriešinimu. Pleištinis slėgis plaučių kapiliaruose ir galinis diastolinis spaudimas kairiajame skilvelyje yra mažesnis nei 15 mmHg.

Plaučių arterinė hipertenzija – reta liga, todėl klinikinė patirtis ribota. Pradžioje plaučių arterinė hipertenzija pasireiškia kaip „nebyli“ be aiškių simptomų liga. Kliniškai ji pasireiškia tik atsiradus organų pažeidimui, sukeltam nepakankamos kraujotakos (1–5).

Klinikinė klasifikacija, etiologija (1–4, 6–21)

Plaučių arterinė hipertenzija (PAH) yra skiriama į idiopatinę (anksčiau vadintą pirminę) ir antrinę, kurią sąlygoja įvairios nenustatytos priežastys ar rizikos veiksniai. 2003 m. įvykusiame simpoziume Italijoje kiek patobulinta buvusi klinikinė plaučių arterinės

hipertenzijos klasifikacija (1 lentelė).

Taigi išskirtos trys pagrindinės PAH grupės: *idiopatinė* (IPAH), *šeiminė* (ŠPAH) ir PAH, *susijusi* su rizikos veiksniais ar būklėmis (SPA).

PAH rizikos veiksniai (2 lentelė) – tai bet kokie veiksniai ar sąlygos, kurios, manoma, sąlygoja ar skatina ligos pasireišimą.

Epidemiologija, genetika (2, 5, 8, 14, 19)

Plaučių arterinė hipertenzija pirmąkart, remiantis autopsijos duomenimis, aprašyta 1891 m. Plačiau šią patologiją, kaip IPAH, aprašė D. T. Dresdale 1951 m. Vėliau (1960–1998), dažnėjant PAH, vėl atkreiptas dėmesys į šią sunkią patologiją (4).

IPAH reta liga. Ji nustatoma tik 1300 atvejų iš 1 mln. atliekamų autopsijų. JAV ir Vakarų Europoje per metus diagnozuojami tik 1–2 nauji IPAH atvejai vienam milijonui suaugusiųjų. JAV per metus IPAH naujai nustatoma tik 300–1000 (dažniau 300) atvejų. Ilgamečio tyrimo duomenimis, Škotijoje IPAH dažnis per metus 16–65 metų žmonių grupėje buvo 2,5 atv./mln. vyrų ir 4,0 atv./mln. moterų (1, 12).

IPAH 6–12 proc. atvejų (4, 20) yra šeiminė – ŠPAH, paveldima autosominiu dominantiniu keliu su

1 lentelė. Plaučių arterinės hipertenzijos klinikinė klasifikacija (2, 4, 10, 21)

1. Plaučių arterinė hipertenzija (PAH)
 - 1.1. Idiopatinė (IPAH)
 - 1.2. Šeiminė (ŠPAH)
 - 1.3. Susijusi (SPA) su:
 - 1.3.1. Jungiamojo audinio ligomis
 - 1.3.2. Įgimtais kraujo nuosrūviais į plaučius
 - 1.3.3. Portaline hipertenzija
 - 1.3.4. ŽIV infekcija
 - 1.3.5. Vaistais ir toksinais
 - 1.3.6. Kita (skydliaukės sutrikimai, glikogeno atsargų liga, Gaucher'io liga, paveldėta hemoraginė telangiektazija, hemoglobinopatijos, mieloproliferaciniai sutrikimai, splenektomija)
 - 1.4. Susijusi su ryškiu venų ar kapiliarų įtraukimu
 - 1.4.1. Plaučių venų okliuzinė liga
 - 1.4.2. Plaučių kapiliarų hemangiomatozė
 - 1.5. Tebesitęsianti naujagimių plaučių hipertenzija
2. Plaučių hipertenzija susijusi su kairiosios širdies ligomis
 - 2.1. Kairiųjų prieširdžio ar skilvelio širdies ligos
 - 2.2. Kairiosios širdies pusės vožtuvų ligos
3. Plaučių hipertenzija susijusi su kvėpavimo sistemos ligomis ir/ar hipoksija
 - 3.1. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga
 - 3.2. Intersticinė plaučių liga
 - 3.3. Miego metu trinkantis kvėpavimas
 - 3.4. Alveolinės hipoventiliacijos sutrikimai
 - 3.5. Ilgalaikis buvimas dideliame aukštyje
 - 3.6. Vystymosi anomalijos
4. Plaučių hipertenzija dėl lėtinio trombinio ir/ar embolinio proceso
 - 4.1. Proksimalinių plaučių arterijų tromboembolinė obstrukcija
 - 4.2. Distalinių plaučių arterijų tromboembolinė obstrukcija
 - 4.3. Netrombinė plaučių embolija (augliai, parazitai, svetimkūniai)
5. Įvairi

Sarkoidozė, histiocitozė X, limfangiomatozė, plaučių kraujagyslių kompresija (adenopatija, navikai, fibrozuojantis mediastinitas)

varijuojančia defektinio geno penetracija. Genetinis defektas yra ant chromosomos 2q33 (vieta PPH1) (6, 14, 19).

2000 m. rastos ir kito geno (kaulų morfogenetinio proteino receptoriaus II – BMPR-II) mutacijos (23). Jų yra daugiau nei 25. BMPR-II yra TGF-β receptorių šeimos atstovas. Šie receptoriai svarbūs kraujagyslių lygiųjų raumenų ir endotelio ląstelių proliferacijai. Polimorfiškai genetiškai pakitę ir kiti genai: serotoninino nešiklio (5HTT), azoto oksido sintazės (eNOS), karbamil-fosfatų sintetazės (CPS) genai. Šie genetiniai defektai taip pat susiję su PAH, o serotoninino vaidmuo PAH patogenezėi yra itin reikšmingas.

Įdomu tai, kad geno BMPR-II defektų randama ne tik ŠPAH atvejais (mažiausiai 50 proc. dažniu), bet 10–25 proc. dažniu IPAH atvejais. Todėl manoma, kad genetinis komponentas yra priežastinis veiksnys ne tik ŠPAH atveju, bet yra predisponuojantis veiksnys

PAH ŽIV infekcijos, portopulmoninės hipertenzijos, anoreksigenų poveikio plaučiams. Genetiniai defektai ŠPAH kliniką sukelia tik 10–20 proc. jų turinčių žmonių. Taigi defektinis genas nebūtinai sukelia IPAH. Žmogui, kurio vienas iš tėvų turi defektinį geną, rizika susirgti IPAH yra tik 0,6–1,2 proc. (sergant abiem tėvams – 5–10 proc.).

Iš įgimtų širdies ydų su kraujo tėkme iš kairės į dešinę dažniausi prieširdžių ar skilvelių pertvaros defektai bei atviras *ductus arteriosus*. Esant šioms defektams, PAH visuomet pasireiškia *ductus arteriosus* atvejais, tarpškilvelinės pertvaros defekto atvejais – 50 proc., tarp prieširdinės pertvaros defekto atvejais – 10 proc. dažniu.

Pirmasis apetitą slopinantis vaistas aminoreksas (menocilas) pradėtas vartoti Šveicarijoje, Austrijoje, Vokietijoje. 1960 m. jis sukėlė nedidelę PAH epidemiją. PAH tikimybė buvo 2 atv. iš 1000 varto-

2 lentelė. Rizikos veiksniai ir būklės, susijusios su plaučių arterinės hipertenzijos pasireiškimu (sugrupuota pagal patikimumo laipsnį) (2, 4, 10, 21)

1. Vaistai ir toksinai
 - Galutiniai nustatyti
 - Aminoreksas
 - Fenfluraminas
 - Deksfenfluraminas
 - Toksinis rapsų sėklų aliejus
 - Tikėtini
 - Amfetaminai
 - α -triptofanas
 - Galimi
 - Metaamfetaminai
 - Kokainas
 - Chemoterapiniai preparatai
 - Mažai tikėtini
 - Antidepresantai
 - Peroraliniai kontraceptikai
 - Estrogenų terapija
 - Cigarečių rūkymas
2. Demografiniai ir medicininiai veiksniai
 - Aiškios
 - Lytis
 - Galimos
 - Nėštumas
 - Sisteminė hipertenzija
 - Mažai tikėtinos
 - Nutukimas
3. Ligos
 - Aiškios
 - ŽIV infekcija
 - Labai tikėtinos
 - Portalinė hipertenzija / kepenų ligos
 - Jungiamojo audinio ligos
 - Įgimti kraujo į plaučius širdies nuosraviai
 - Galimos
 - Skydliaukės ligos
 - Hematologinės būklės
 - Asplenija po chirurginės splenektomijos
 - Pjautuvinė anemija
 - β -talasemija
 - Lėtiniai mieloproliferaciniai sutrikimai
 - Retos genetinės ar metabolinės ligos
 - I a tipo glikogeno atsargų liga (Von Gierke liga)
 - Gaucher'io liga
 - Paveldima hemoraginė telangektazija (Osler-Weber-Rendu liga)

jančiųjų vaistą, t. y. 20 kartų didesnė nei bendrojoje populiacijoje. PAH rizikai įtakos turėjo ir suvartoto anoreksigeno kiekis. Nuo kilusios PAH epidemijos, per 10 metų mirė apie pusė ligonių (vidutiniškai per 3,5 metų nuo diagnozės nustatymo), likusiems ligoniams PAH regresavo. 1968 m. aminoreksas uždraustas. 1990 m. pradėtas vartoti kitas anoreksigenas – fenfluraminas. Dėl tos pačios priežasties jo vartojimas 1997 m. uždraustas JAV, vėliau – kitose šalyse (4, 17, 20). Amfetaminai, kokainas taip pat gali sukelti PAH, nes yra stiprūs vazokonstriktoriai.

PAH gali susirgti abiejų lyčių, įvairaus amžiaus žmonės, bet dažnesnė ji (santykis – 1,7:1) moterims ir daugiausia pasireiškia 30–40 gyvenimo metais (20).

Pirmasis PAH atvejis ŽIV infekcijos metu aprašytas 1987 m. PAH gali pasireikšti įvairiose ŽIV ligos stadijose. Atrodo, kad neturi ryšio su imunodeficitu pasireiškimu. PAH dažnis šios infekcijos metu – 0,5 proc. (2, 14, 19).

Maždaug po penkerių metų portalinės hipertenzijos trukmės 0,2–4 proc. dažniu pasireiškia PAH. Ji dar vadinama portopulmonine hipertenzija (15, 22).

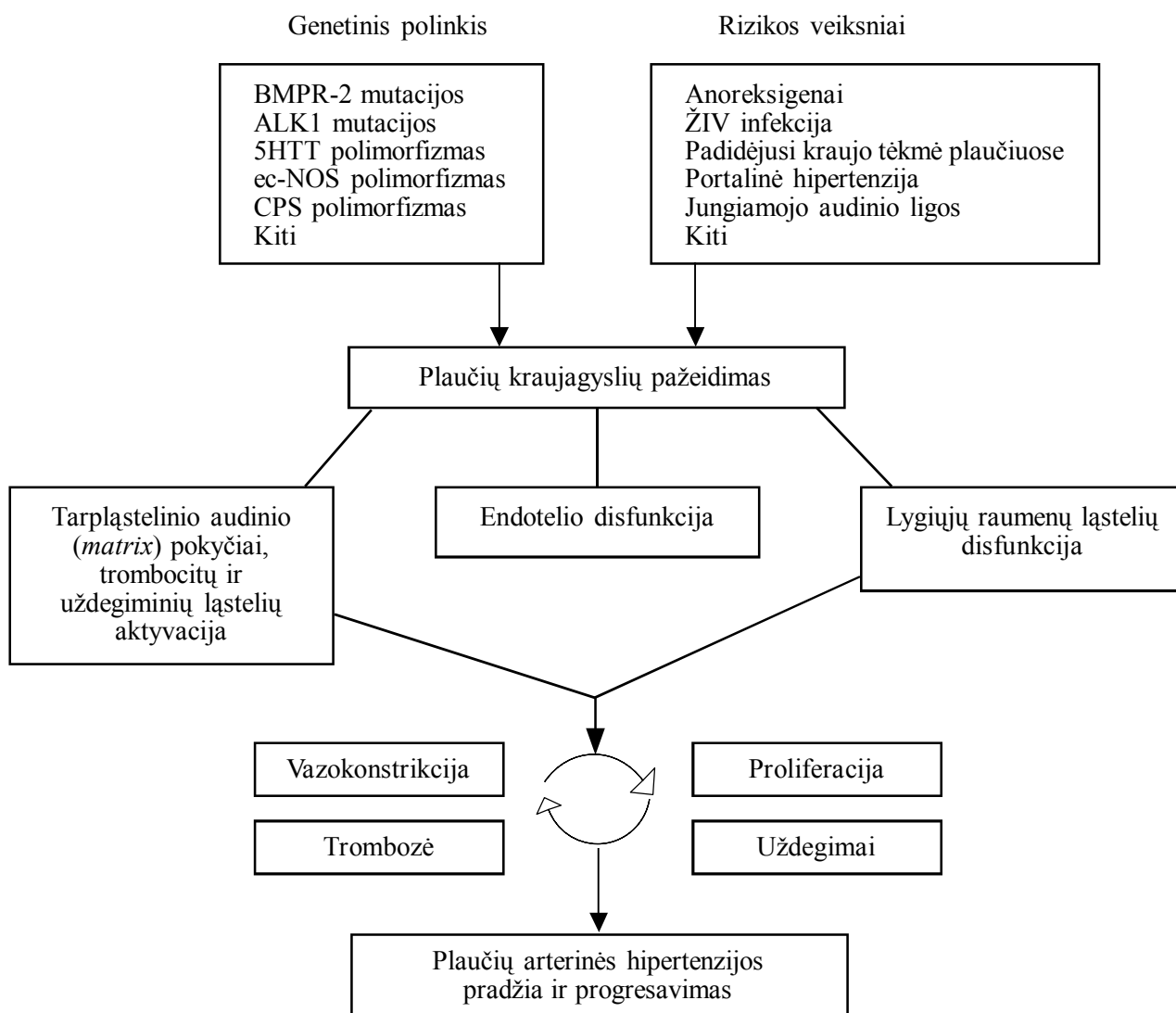
Nepalankios ir visos jungiamojo audinio ligos: nediferencijuotos ligos, vilkligė, polimiozitas, dermatomiozitas. Odos sklerodermos metu PAH pasireiškia 11 proc. dažniu. Reumatoidinis artritas ar Sjogren sindromas PAH komplikuojasi retai (9, 12).

Pasaulyje kasmet gimsta apie 250 tūkst. kūdikių, jau turinčių pjautuvinę anemiją. Pasireiškus PAH, ligoniai miršta sulaukę 42 (vyrai)–48 (moteris) metų (8, 13).

Patogeneze (1, 2, 4, 7, 10, 14, 19–21, 24, 25)

Genetiniai, rizikos veiksniai sąlygoja plaučių kraujagyslių pažeidimą, plaučių kraujagyslių pasipriešinimo padidėjimą. Plaučių kraujagyslių pasipriešinimą didina vazokonstrikcija, plaučių kraujagyslių sienelių obstrukcinis remodeliavimasis, uždegimas ir trombozė (pav.).

Plaučių vazokonstrikcija yra pirmasis PAH komponentas. Ji susijusi su kalio kanalų funkcijos sutrikimu lygiųjų raumenų ląstelėse ir endotelio disfunkcija. Plazmoje sumažėja vazoaktyviojo žarnyno peptido, kuris turi vazodilatacinių ir antiproliferacinių savybių. Plaučių kraujagyslių normalų tonusą sveikiems žmonėms palaiko nerviniai impulsai, tinkama deguonies koncentracija, kalio kanalai ir endogeninės vazoaktyviosios medžiagos (vazodilatoriai: prostaciklinas, azoto oksidas (NO), natriuretiniai peptidai, simpatinis tonusas, kalio kanalų aktyvumas, vazokonstriktoriai: tromboksanas A_2 – TxA_2 , endotelinas-1 – ET-1, hipoksija, angiotenzinas II, citokinai, pvz.,



BMPR-2 – kaulų morfogenetinio receptoriaus proteino 2 genas; ALK1 – į aktyvin-receptorių panašus kinazės 1 genas; 5-HTT – serotonininio nešiklio genas; ec-NOS – azoto oksido sintazės genas; CPS – karbamil-fosfatų sintetazės genas.

Pav. Patogenetiniai ir patobiologiniai plaučių arterijos hipertenzijos mechanizmai (21)

naviko nekrozės faktorius – α , interleukinas-1, serotoninas).

Plaučių kraujagyslių endotelio disfunkcija. Dėl jos sumažėja vazodilatatorių, nuo endotelio priklausomų plečiančių faktorių gamyba (NO, prostaciklino), o vazokonstriktorių (TxA_2 , ET-1) padidėja. Visa tai sukelia vazokonstrikciją ir skatina struktūrinius kraujagyslių pokyčius, vadinamąjį jų remodeliavimąsi. Į šį procesą įtraukiami visi kraujagyslių sienelių sluoksniai. Endotelio ląstelės proliferuoja, siaurindamos kraujo indų spindį. Be to, endotelio ląstelės sintezuoja įvairius augimo faktorius, kurie dar papildomai skatina remodeliavimąsi. Kraujagyslių sienelių lygieji raumenys hipertrofuoją ir hiperplazuoja (proliferuoja),

todėl vidurinis sluoksnis sustorėja. Svarbu, kad lygiųjų raumenų išvešėjimas išplinta net į distalines, normaliai neturinčias raumeninių skaidulų, elastingas kraujagysles (kraujo indai 500–1000 μm diametro) ir jos tampa raumeninėmis. Adventicininiame sluoksnyje išveša fibroblastai, jis storėja. Skatinamas ir neląstelinio audinio išvešėjimas (elastino, kolageno, fibronektino, tenascino). Dėl viso to kraujagyslės siaurėja, blogėja jų galimybė išsitempti, didėja jų pasipriešinimas.

PAH procesui didelės įtakos turi ir uždegiminės ląstelės bei trombocitai. Sergantiesiems PAH randamas didesnis kiekis iš uždegiminių ląstelių išsilaivančių citokinų ir kitų uždegiminių faktorių. Pakinta serotoninio (5 – hidroksitriptamino), išsiskiriančio iš

jo paties atsargų trombocituose, metabolizmas. Serotoninas ne tik siaurina smulkiąsias arterijas, bet ir stiprina kitų vazoaaktyviųjų mediatorių (noradrenalino, angiotenzino II ir kt.) vazokonstriktines savybes. Serotoninas pats yra silpnas trombocitų agregacijos agonistas, bet jis stiprina proagregacinį kolageno, trombino, adrenalino, adenosindifosfato proagregacinį veikimą. Sergant PAH, visuomet yra ir hemostazės sutrikimų: trombai formuojasi plaučių kapiliaruose bei elastingosiose kraujagyslėse. Paryškėjusį trombino aktyvumą rodo padidėję TxA_2 , fibrinopeptido A kiekiai.

Dėl PAH nukenčia dešinysis skilvelis (DS). DS raumens masė sudaro 1/6 kairiojo skilvelio (KS) masės. Jei kairiojoje vainikinėje arterijoje perfuzija vyksta diastolėje, tai dešiniojoje (ji daugiausia aprūpina krauju DS) – diastolėje ir sistolėje. Pirminė DS funkcija – palaikyti žemą spaudimą dešiniajame prieširdyje (3 lentelė), kad būtų optimizuotas kraujo grįžimas ir užtikrinta pastovi mažo spaudimo perfuzija per plaučius. Tam DS anatomiškai adaptuotas. DS sistolės metu kraujas turi būti visiškai išstumiamas (galinis

diastolinis spaudimas jame yra minimalus), kad būtų optimalus veninio kraujo grįžimas. DS raumens siena yra prisitaikiusi prie nedidelių kvėpavimo ciklų sukeliamų veninio kraujo grįžimo pokyčių. Todėl jų metu nei spaudimas DS, nei jo tūris nekinta. Tačiau didesni veninio kraujo grįžimo pokyčiai keičia, didina galinį diastolinį spaudimą DS. Labai jautrus pokrūvio pokyčiams DS prisipildymas. Sergant PAH, pokrūvis DS padidėja. Tuomet DS, palaikydamas sistolinį tūrį, dilatuoja. DS dilatacija didina intraperikardinį spaudimą, pastumia tarpkilvelinę pertvarą į kairę. Todėl kinta KS geometrija, mažėja jo prisipildymas, o kartu sistolinis bei minutinis tūriai. Tai blogina ir vainikinę perfuziją, taigi ir KS sistolinę funkciją. Pokrūvio padidėjimas DS didina deguonies poreikį. Iki tam tikros ribos perfuzija dešiniojoje vainikinėje arterijoje padidėja ir deguonies poreikis kompensuojamas. Tačiau vėliau dėl ryškėjančios PAH perfuzija dešiniojoje vainikinėje arterijoje pradeda vykti tik diastolėje ir DS aprūpinimas deguonimi sumažėja. Dėl to ir dėl pasunkėjusio pokrūvio nukenčia DS tiek sistolinė, tiek diastolinė funkcijos. Dėl padidėjusių spaudimų dešiniojoje

3 lentelė. Spontaniškai kvėpuojančio ligo normalus spaudimas dešiniojoje širdyje
(A. Mebazaa ir kt., 2004) (32)

Vieta	Dydžiai
Vidurinis spaudimas dešiniajame skilvelyje	0–7 mmHg
Spaudimas dešiniajame skilvelyje: sistolinis diastolinis	15–25 mmHg 0–8 mmHg
Spaudimas plaučių arterijoje: sistolinis diastolinis vidurinis	15–25 mmHg 8–15 mmHg 10–20 mmHg
Pleištinis slėgis plaučių kapiliaruose	6–12 mmHg*
Plaučių kraujagyslių pasipriešinimas	100–250 din. s/cm ⁵ **

* Turėtų būti mažesnis už diastolinį spaudimą plaučių arterijoje

** Plaučių kraujagyslių pasipriešinimą (PKP) galima apskaičiuoti pagal kelias formules:

- Ohm'o formulė:

$$PKR = \frac{\text{vidutinis spaudimas plaučių arterijoje (mmHg)} - \text{pleištinis slėgis plaučių kapiliaruose (mmHg)}}{\text{kraujo tėkmė plaučiuose (l/min.)}}$$

arba

$$PKR = \frac{\text{spaudimas plaučių arterijoje (mmHg)} - \text{spaudimas kairiajame prieširdyje (mmHg)}}{\text{širdies minutinis tūris (l/min.)}}$$

Pagal jas, PKR yra lygus 1–1,7 vieneto.

Norint PKR vertinti din. s/cm⁵, šį skaičių reikia padauginti iš 80.

širdyje veninio kraujo grįžimas pasunkėja, prasideda stazė inkstuose, kepenyse. Dėl DS dilatacijos atsiranda reliatyvus triburių vožtuvų nesandarumas. Veninio kraujo grįžimas dėl to dar pasunkėja, stazė organuose didėja. Sumažėjęs veninio kraujo grįžimas dar papildomai mažina ir taip sumažėjusį KS prisipildymą, jo sistolinį bei minutinį tūrį. Toliau blogėja vainikinė ir organų perfuzija. Taip susidaro vadinamasis užburtas autoagravacijos ratas.

Klinika (1–5, 7, 8, 13, 18–21, 26–28)

Būdingi sutrikimai: dusulys (dažniausias simptomas), skausmai krūtinėje, apalpimas (28). Greitesnis nuovargis, fizinio krūvio netoleravimas. Ligos pradžioje šie simptomai nežymūs, susiję su fiziniu krūviu.

Vėliau, per keletą mėnesių ar metų, dažnai nesant aiškios širdies ar plaučių ligos, įtampos dusulys progresuoja į dusulį ramybėje. Fizinis krūvis sukelia galvos svaigimą arba apalimą (dėl reikiamai nedidėjančio širdies minutinio tūrio), skausmus krūtinėje (50 proc. dažniu; jie primena būdingą krūtinės anginą; manoma, kad juos sąlygoja DS išemija). Dėl kraujo stazės kepenyse, Glisson'o kapsulės tempimo gali atsirasti skausmas po dešiniuoju šonkaulių lanku. Progresuojant DSN, atsiranda supraventrikulinės aritmijos: prieširdinės ekstrasistolės, dažniau – prieširdžių virpėjimas ar plazdėjimas, rečiau – atrioventrikulinė *reentry* tachikardija (27). Vėliau dėl progresuojančio kraujotakos nepakankamumo gali atsirasti įvairių organizmo sistemų pažeidimo požymių (inkstų nepakankamumas, retinopatijos, neuropatijos ir kt.). Gali varginti kosulys, balso užkimimas. Pastarasis gali būti tik esant sunkiai PAH. Tai Ortner'io simptomas – kairiosios balso stygos paralyžius dėl kairiojo grįžtamojo gerklinio nervo užspaudimo tarp aortos ir kairiosios plaučių arterijos šakos (5).

Širdies auskultacija. II tono akcentas ties plaučių arterija, dešiniojo skilvelio auskultacijos vietoje III ir IV tonai, sistolinis ūžesys dėl triburių vožtuvų reliatyvaus nesandarumo, diastolinis ūžesys dėl regurgitacijos per plaučių arterijos vožtuvus.

Sunkios PAH atvejais būna išsipūtusios juguliariinės venos, hepatomegalija, periferinės edemos, ascitas, šaltos galūnės; taip pat gali būti centrinė cianozė (kartais ir periferinė cianozė ar mišrios jos formos). Plaučių auskultacija paprastai nepakitusi.

PSO (WHO) ekspertų grupė modifikavo NYHA funkcinį būklių klasifikaciją, pritaikydami ją ligoniams, sergantiems PAH. Išskirtos šios funkcinės klasės (2, 4, 8, 21):

- NYHA/WHO I klasė: ligoniai, kuriems PAH neriboja įprasto fizinio aktyvumo; įprastas aktyvumas

nesukelia dusulio, nuovargio, krūtinės skausmo ar presinkopės.

- NYHA/WHO II klasė: ligoniams PAH nežymiai riboja fizinį aktyvumą. Ramybėje jokių sutrikimų nėra, tačiau normalus fizinis krūvis sukelia dusulį, nuovargį, krūtinės skausmus ar presinkopę.
- NYHA/WHO III klasė: PAH labai riboja fizinį aktyvumą. Ramybėje jokių sutrikimų nėra, tačiau net mažesnis nei įprastas fizinis krūvis sukelia dusulį, nuovargį, krūtinės skausmus ar presinkopę.
- NYHA/WHO IV klasė: sergantieji PAH nepajėgūs pakelti jokie fizinio krūvio, kliniškai ryškūs DSN požymiai. Dusulys ir (ar) nuovargis vargina net ramybėje ir visuomet išryškėja bet kokio fizinio krūvio metu.

PAH diagnostika (2, 4, 8, 11, 18–21, 26, 29–32)

PAH diagnozuojama, kai vidurinis spaudimas plaučių arterijoje poilsio metu yra didesnis nei 25 mmHg, fizinio krūvio metu – didesnis nei 30 mmHg. PAH diagnozei patvirtinti atliekami šie tyrimai.

Elektrokardiografija (26). Elektrinis širdies ašies nukrypimas į dešinę. DS hipertrofija, dešiniojo prieširdžio perkrova. Dalinė ar visiška dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokada. Ilgai išlieka sinusinis ritmas. Tyrimo jautrumas – 55 proc., specifiskumas – 70 proc. Neradus EKG pokyčių, nereikėtų atmesti net sunkios PAH galimybės.

Krūtinės ląstos rentgenoskopija (rentgenografija). Išsiplėtusios pagrindinės ir vartų plaučių arterijos (90 proc.), „švarūs“ plaučių laukai (51 proc.; nėra infiltratų, stazės). Gali būti DS padidėjimas šoninėje projekcijoje (jis užpildo retrosternalinį tarpą), dešiniojo prieširdžio padidėjimas. Sunkios PAH atvejais galima kardiomegalija. Be to, rentgenologinis plaučių tyrimas padeda atmesti kai kurias PAH antrines priežastis, pvz., intersticinę pneumoniją. Neradus krūtinės ląstos rentgenogramoje pokyčių, negalima atmesti nedidelės PAH galimybės.

Transtorakalinė echokardiografija. Naudinga ne tiek PAH diagnostikai, kiek PAH gydymo veiksmingumui įvertinti bei atmesti galimas įgimtas, vožtuvų ir miokardo ligas. Randamas padidėjęs dešinysis prieširdis bei skilvelis, sustorėjusi DS siena ir paradoksalūs tarpskilvelinės pertvaros judesiai. Nesant patologijos, tarpskilvelinė pertvara sistolės metu krypsta į kairę, diastolėje – į dešinę. Esant DS tūrio perkrovai, ypač padidėjus spaudimui, tarpskilvelinė pertvara diastolėje krypsta į kairę. Esant sunkiai PAH, tarpskilvelinė pertvara gali judėti ir sistolės metu. Matomi sumažėję kairiojo skilvelio sistoliniai ir diastoliniai matmenys. Neretai perikarde randama nedaug skysčio,

atvira *foramen ovale*. Ir perstemplinė echokardiografija, ir transtorakalinė echokardiografija šiuo atveju vienodai informatyvūs tyrimo metodai.

Transtorakalinė Doplerio echokardiografija yra vienintelis neinvazinis tyrimas spaudimo dydžiui plaučių arterijoje įvertinti. Be to, nesant plaučių vožtuvų stenozės ir taikant *Bernoulli* formulę, galima išmatuoti regurgitacinę srovę per triburį vožtuvą. Doplerio echokardiografija daugiau kokybinis nei kiekybinis metodas. Jo jautrumas 79–100 proc., specifiskumas – 69–98 proc. Šis tyrimo metodas padeda atmesti vožtuvines ir įgimtas širdies ydas.

Plaučių funkciniai mėginiai turėtų būti atlikti norint atmesti plaučių parenchimos arba kvėpavimo takų ligas. PAH atveju gali būti švelnūs restrikcijos sutrikimai, difuzijos anglies monoksidui sumažėjimas ir nedidelis arba vidutinis plaučių tūrių sumažėjimas, tačiau tai nekoreliuoja su PAH sunkumu.

Arterinio kraujo dujų tyrimas gali rodyti lėtinę respiracinę alkalozę (dėl alveolinės hiperventiliacijos). Įsotinimas deguonimi (PaO_2) yra normalus arba tik nežymiai mažesnis. Hipoksemija gali būti padidėjusi tik sumažėjus širdies minutiniam tūriui arba prasidėjus nuosruviui per atvirą *foramen ovale*.

Perfuzinis plaučių skenavimas gali būti naudingas tik nustatant PAH antrines priežastis, pvz., plaučių emboliją.

Plaučių angiografija tikslinga tik įtarus lėtinę tromboembolinę ligą. Tam galima atlikti ir plaučių kompiuterinį tyrimą, kontrastinį spiralinį kompiuterinį arba magnetinio rezonanso plaučių tyrimus. Jie informatyvūs atmetant ir plaučių parenchimos ligas.

Radionuklidinė ventrikuliografija padeda įvertinti abiejų širdies skilvelių funkcinę būklę. Šis metodas tiksliau už echokardiografiją padeda nustatyti DS susitraukimo funkciją, PAH gydymo veiksmingumą.

Torakoskopinė plaučių biopsija retai reikalinga diagnozuojant PAH, nebent klinikinė diagnozė neaiški, yra neįprastos plaučių intersticinės ligos, plaučių vaskulito galimybė.

Dešinėsios širdies kateterizacija iki šiol yra PAH diagnostikos auksinis standartas. Ją būtina atlikti pagrindžiant PAH ir numatant labiau agresyvų, brangiai kainuojantį gydymą. Normalūs spaudimai dešiniojoje širdyje nurodyti 3 lentelėje.

Kaip minėta, sergant PAH, vidurinis spaudimas plaučių arterijoje poilsio metu yra didesnis nei 25 mmHg arba fizinio krūvio metu didesnis nei 30 mmHg. Pleištinis slėgis plaučių kapiliaruose yra 15 mmHg arba mažiau (jis normalus ar sumažėjęs dėl plaučių arterijų ir kapiliarų padidėjusio pasipriešinimo), plaučių kraujagyslių pasipriešinimas didesnis kaip 3 mmHg/l/min.

(Wood vienetais). Kartais spaudimas plaučių arterijoje gali būti kaip ir didžiajame kraujo apytakos rate. Be to, didėja spaudimas dešiniajame skilvelyje (galinis diastolinis) ir dešiniajame prieširdyje.

Ligos sunkumui, jos gydymo veiksmingumui įvertinti atliekami *mėginiai*: šešių minučių ėjimo testas (paprastai jis derinamas su Borg skale, pagal kurią įvertinamas dusulys) ir širdies ir plaučių krūvio testas, pagal kurį vertinami ventiliacijos matmenų, plaučių dujų apykaitos pokyčiai krūvio metu.

Kiti tyrimai. Be įprastų biocheminių tyrimų rekomenduojama ištirti skydliaukės funkciją (skydliaukę stimuliuojantis hormonas – TSH, laisvas tiroksinas T_4), atlikti tyrimus dėl pirminės trombofilijos galimybės nustatant ir antifosfolipidinius antikūnus (*lupus anticoagulant*, *anticardiolipin* antikūnai). Dėl jungiamojo audinio ligų tiriami antinukleariniai antikūnai (ANA) ir kt. Maždaug trečdaliui ligonių, sergančių idiopatine PAH, randamas teigiamas, tik mažas antinuklearinių antikūnų titras ($\leq 1:80$ praskiedimu). Visiems turėtų būti atliktas serologinis tyrimas dėl ŽIV infekcijos. Reikia atlikti pilvo ultragarsinį tyrimą, norint atmesti kepenų cirozės ir (ar) portalinės hipertenzijos galimybę. Tiriamas šlapime ir žmogaus chorioninis gonadotropinas, serume – smegenų natriuretinis peptidas. Visa tai reikalinga diagnozuojant kitas ligas, kurių gydymui reikalinga specializuota pagalba. Rekomenduojami net miego tyrimai, norint atmesti su miegu susijusius apnėjos epizodus.

Gydymas (1–3, 7, 8, 19–21, 25, 33–35)

Svarstant gydymo taktiką, vadovaujamosi ir Europos kardiologų sąjungos nutarimu dėl PAH gydymo, kuriame pateikiami rekomendacijų pagrįstumo lygiai (21):

A lygis (aukščiausias) – pagrįstas gausiais atsitiktiniais klinikiniais tyrimais arba metaanalizėmis.

B lygis (tarpinis) – pagrįstas pavieniais atsitiktiniais klinikiniais tyrimais arba dideliais neatsitiktiniais tyrimais.

C lygis (žemiausias) – sutarimas pagrįstas ekspertų nuomone ir (ar) negausiais tyrimais, mažais retrospektyviniais tyrimais, registrų duomenimis.

Rekomenduojamos gydymo metodikos pagal patikimumą. Metodika sugrupuota:

I klasė. Yra aiškumas ir (ar) bendras sutarimas, kad procedūra ar gydymas yra naudingi ir veiksmingi.

II klasė. Yra prieštaringi aiškumo teiginiai ir (ar) nuomonių skirtumai dėl gydymo naudos/veiksmingumo.

II a klasė. Aiškumo teiginiai ar nuomonė yra palankūs gydymo naudai/veiksmingumui.

II b klasė. Rekomenduojamo gydymo nauda/veiks-

mingumas mažiau pagrįsti aiškumo teiginiais ar nuomone.

III klasė. Yra aiškumas ir (ar) bendras sutarimas, kad gydymas nenaudingas/neveiksmingas, o kartais gali būti net žalingas.

Bendrosios priemonės

Fizinis aktyvumas. Reikėtų vengti fizinės įtampos, kuri sukelia stiprų dusulį, sinkopę ir krūtinės skausmus. Vengti fizinio aktyvumo pavalgius arba esant neišprastai (aukštai, žemai) temperatūrai.

Kelionės/aukštis. Hipoksija sunkina PAH. Todėl reikėtų vengti kalnų aukščio didesnio nei 1500–2000 m. Skrendant lėktuvais (jie paprastai skrenda 1600–2500 m aukštyje), ligoniai turėtų papildomai kvėpuoti O₂. Prieš kelionę tikslinga sužinoti artimiausią gydymo įstaigą.

Infekcijų profilaktika. Ligoniams, sergantiems PAH, yra rizika susirgti pneumonijomis, kurios 7 proc. atvejų yra mirties priežastis. Plaučių infekcijas ligoniai sunkiai pakelia, todėl jas svarbu laiku diagnozuoti ir gydyti. Prieš gripo ir pneumokokų sukeltas pneumonijas rekomenduojami skiepai. Jei ligoniui įstatytas intraveninis kateteris ilgalaikiai epoprostenolio infuzijai, reikia būti budriems dėl kateterinės infekcijos ir sepsio galimybės.

Nėštumas, gimdymas, pomenopauzinė hormonų terapija. Moterys, sergančios PAH, negali pastoti ir gimdyti. Nėštumas blogina PAH eigą ir 30–50 proc. atvejų yra šių moterų mirties priežastis. Nėra vienos nuomonės apie gimdymo kontrolės metodą. Kadangi kontraceptiniai preparatai gali didinti trombozių riziką, patariama vartoti mažą estrogenų kiekį turinčius kontraceptikus ir tik kartu su antikoaguliantais. Galima patarti ir chirurginę sterilizaciją arba barjerinę kontracepsiją. Neaišku dėl pakaitinės estrogenų terapijos saugumo pomenopauziniu laikotarpiu. Ją galima rekomenduoti tik esant labai varginantiems menopauzės simptomams ir tik kartu su antikoaguliantais.

Hemoglobino (Hb) kiekis. Ligoniai, sergantys PAH, labai jautriai reaguoja į Hb kiekio sumažėjimą, todėl bet kokią lengvą anemiją reikia greitai gydyti. Tačiau daliai ligonių, esant pastoviai hipoksijai, atsiranda eritrocitozė, padidėja hematokritas. Jei jis viršija 65 proc., yra to pasekmės (galvos skausmai, pablogėjusi dėmesio koncentracija). Atlikus flebotomiją, nuleidžiamas kraujas.

Kartu vartojami vaistai. Nereikia pamiršti vaistų, kurie sąveikauja su antikoaguliantais. Nors nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai nesusiję su PAH, jų geriau nevartoti dėl galimo poveikio inkstams, kurie ir taip nukenčia dėl sumažėjusio kairiojo skilvelio mi-

nutinio tūrio. Naujos kartos, su serotoninu susiję anoreksigenai dar nepakankamai ištirti, bet pranešimų apie jų neigiamą poveikį PAH nėra. Esant abiejų skilvelių nepakankamumui, AKF inhibitorių ir beta blokatorių vartojimas, sergant PAH, nėra patvirtintas. Tačiau net mažiausiomis dozėmis šie vaistai gali sukelti sunkius šalutinius poveikius (hipotenziją, DS nepakankamumą), todėl jų vartoti negalima.

Psichologinė pagalba. Ligonų, sergančių PAH, vidutinis amžius apie 40 metų, o jie priversti iš esmės keisti savo gyvenimo būdą. Dėl to juos dažnai vargina nerimas, depresija. Kenčia ir jų artimieji, todėl gydytojas turi stengtis bendrauti su jais, o prireikus siųsti psichologo, psichiatro konsultacijai.

Chirurginės intervencijos, ypač pilvo, krūtinės ląstos, dar labiau sunkina ligonių, sergančių PAH, būklę, jei jiems nustatyta didesnė NYHA funkcinė klasė. Neįtirta, koks anestezijos būdas rekomenduotinas ligoniams, sergantiems PAH, tačiau epidurinė anestezija visuomet geriau toleruojama nei bendroji. Jei ligoniai vartoja PAH gydyti skirtus vaistus – geriamuosius arba inhaliuojamuosius, tai juos nutraukti galima ne ilgiau nei 12–24 val. Jei ši pertrauka ilgesnė, reikia vartoti tuos vaistus parenteriniu būdu. Kartais dėl operacijos prireikia nutraukti gydymą antikoaguliantais, bet tai turi trukti kuo trumpiau. Nereikėtų pamiršti ir kitų galimų giliųjų venų trombozės profilaktikos priemonių.

Medikamentinis gydymas (1–3, 7–9, 19–21, 25, 33–35)

Antikoaguliantai (II a C – IPAH atveju, II b, C – kitų PAH atvejais) yra netiesioginio veikimo antikoaguliantas varfarinas, vartojamas mažomis dozėmis (2–10 mg) nuo 1984 m., kai, remiantis retrospektyviuoju tyrimu, buvo nustatyta, jog antikoaguliantai ilgina ligonių, sergančių PAH, išgyvenimą (9). Šiems ligoniams yra didesnė veninių tromboembolių rizika: dėl PAH, širdies nepakankamumo jie mažai judrūs, neretai jiems ilgam įstatomas kateteris į centrinę veną PAH gydymui ir t. t. Be to, po mirties visuomet randama trombozė smulkiosiose plaučių arterijose ir arteriolėse. Dažniausiai tarptautinis normalizuotas santykis (INR) palaikomas 2,0–2,5. Anksčiau trombocitų funkcijai gerinti buvo rekomenduojamas aspirinas, klopido-grelis, tačiau dabar jie nerekomenduojami, nes nustatyta aiškos klinikinės naudos.

Diuretikai (I, C) vartojami, kai PAH sukelia DS nepakankamumą, periferinių edemų atsiradimą, ascitą ir kt. Neatlikta tyrimų, rodančių, kokius diuretikus ir kokiomis dozėmis tikslingiau vartoti. Skiriant diuretikus, reikia stebėti elektrolitų kiekį serume, inkstų funkciją, reikia užtikrinti pritekėjimą į dešiniąją širdį

(sumažėjimas blogina DS inotropinę funkciją).

Dequonis (O₂) (II a, C). Daugumai ligonių, sergančių PAH, ramybėje būna tik švelni hipoksemija. Ligoniams, kuriems būna didesnio laipsnio hipoksemija, randama ar atvira *foramen ovale*, ar nuosruvis iš kairės į dešinę. Ligoniams, sergantiems IPAH ir širdies nepakankamumu, naktį galimas patologinis kvėpavimas *Cheyne-Stokes* tipo, kuris paryškina hipoksemiją. Nėra duomenų apie ligonių, sergančių PAH, ilgalaikio gydymo O₂ veiksmingumą. Kadangi hipoksija yra galimas plaučių vazokonstriktoriaus, ligoniams, sergantiems PAH, patartina palaikyti arterinę O₂ saturaciją didesnę nei 90 proc. tiek poilsio, tiek fizinio krūvio metu.

Digitalis ir dobutaminas (II b, C). Širdį veikiantys glikozidai (pvz., digoksinas). Jų skiriant trumpai į veną, ligoniams, sergantiems IPAH ir DS nepakankamumu, vidutiniškai pagerėja širdies minutinis tūris, sumažėja cirkuliuojančio norepinefrino kiekis. Tačiau duomenų apie ilgalaikio gydymo naudą nėra. Jų galima skirti lėtinio prieširdžių virpėjimo ar plazdėjimo atvejais skilvelių susitraukimams retinti. Atsiradus širdies veiklos nepakankamumo reiškiniams, skiriamos dobutamino infuzijos.

Kalcio kanalų blokatoriai (KKB) (1–4, 7, 8, 12, 19–21, 25, 33–36) (I, C) ligoniams, sergantiems IPAH; II b, C – kitos etiologijos PAH), slopindami kalcio įėjimą į lygiųjų raumenų skaidulas, gali sukelti plaučių kraujagyslių vazodilataciją ir palengvinti ligonių, sergančių PAH, būklę. Be to, KKB skatina NO išsilaivimą, yra ET-1 antagonistai. Prieš skiriant jų, būtina atlikti ūminės vazodilatacijos mėginį. Tam vartojami trumpo veikimo vazodilatoriai (4 lentelė).

Ūminės vazodilatacijos mėginys vertinamas teigiamu, kai vidurinis spaudimas plaučių arterijoje sumažėja 10 mmHg ir daugiau ir šis spaudimas pasiekia 40 mmHg ir mažiau dydį didėjant ar nekintant širdies minutiniam tūriui. Teigiamas mėginys būna tik 10–15 proc. ligonių, sergančių IPAH, tik jiems galima skirti KKB.

Neatlikus mėginio, skirti KKB negalima. Iš KKB

vartojami nifedipinas (120–240 mg/d.) arba diltiazemas (240–720 mg/d.) (felodipinas, amlodipinas neiširti). Esant reliatyviai bradikardijai, pirmenybė teikiama nifedipinui, esant tachikardijai – diltiazemui. Gydymą rekomenduojama pradėti mažesnėmis dozėmis (nifedipino 30 mg dukart per dieną ar diltiazemo 60 mg triskart per dieną) ir jas didinti per keletą savaitių iki maksimalios toleruojamos dozės. Šalutiniai reiškiniai ribojantys dozavimą: hipotenzija, kojų edemos, bradikardija.

Po kelių mėnesių tokio gydymo būtina pakartotinai įvertinti KKB veiksmingumą. Gydymas veiksmingas, jei ligoniai, vartodami tik KKB, išlieka NYHA I ar II funkcinės klasės, hemodinamika beveik normali. Po antrojo vertinimo tokių ligonių lieka tik apie pusė iš visų, kuriems buvo nustatytas teigiamas mėginys. Tik šie ligoniai gali būti toliau gydomi KKB, tačiau būtina stebėti vaistų saugumą ir veiksmingumą. Jei vazodilatorių poveikio ligonių kraujotakai invaziniu būdu negalima iširti dėl techninių priežasčių arba dėl to, kad ligonis nesutinka, galima būtų atlikti echokardiografinį tyrimą.

Atsižvelgiant į tai, kad nauji plaučių vazodilatoriai dar ne visur prieinami vartotojams, kai kurie autoriai (12, 35) rekomenduoja ilgalaikiam PAH gydymui skirti KKB ar juos derinti su penktojo tipo fosfodiesterazės inhibitoriais (sildenafilu). Tą nuomonę patvirtina ir kiti neseniai atlikti tyrimai, jog KKB lengvina ligonių, sergančių PAH, simptomatiką, gerina jų funkcinę būklę.

Sintetiniai prostaciklinai ir prostaciklino analogai (epoprostenolis, treprostnilis, beraprostas, iloprostas). Prostacikliną gamina endotelio ląstelės. Jis yra galingas vazodilatorius. Sergant PAH, sumažėja ir jo sintezė ir sutrinka metabolizmas. Prostaciklinų preparatai atpalaiduoja kraujagyslių lygiuosius raumenis, slopina trombocitų agregaciją, šalina tos agregacijos sutrikimus, sąlygoja trombocitų agregatų dispersiją, mažina endotelio ląstelių pažeidimą, slopina

4 lentelė. Medikamentai, vartojami plaučių vazodilatacijos mėginiams (21)

Vaistas	Vartojimo būdas	Puskiekio gyvavimas	Dozavimo ribos (pradinė ir maksimali dozės)	Dozės didinimo dydis	Trukmė (laiko intervalas, po kurio skiriama didesnė dozė)
Epoprostenolis	I/v	3 min.	2–12 ng/kg/min.	2 ng/kg/min.	10 min.
Adenozinas	I/v	5–10 sek.	50–350 µg/kg/min.	50 µg/kg/min.	2 min.
Azoto oksidas	Inhaliuojamas	15–30 sek.	10–20 ppm		5 min.*

* Azoto oksido skiriama tik viena dozė.

proliferaciją, didina ET-1 klirensą, turi teigiamą inotropinį poveikį, stabdo plaučių kraujagyslių remodeliavimąsi ar sukelia šio proceso regresiją. Sergant PAH, prostaciklino sintezė nepakankama (1, 3, 4, 18, 20, 32, 33, 37, 39).

Epoprostenolis (Flolan, Prostacyclin, PGI₂) (3, 4, 8, 15, 20, 21, 34, 38) yra arachidoninės rūgšties metabolitas, PAH gydyti pradėtas vartoti 1995 m. (I, A – gydant IPAH ir PAH jungiamojo audinio ligų fone; II a, C – gydant kitas PAH formas; PAH NYHA III, IV klasės). Epoprostenolis dabar yra galingiausias ir veiksmingiausias vaistas gydant PAH. Epoprostenolio švirkščia tik į veną. Kadangi jo puskiekio gyvavimo laikas trumpas, t. y. tik 3–5 min., todėl jį reikia švirkšti nuolat automatine švirkštine pompa. Kadangi gydymas ilgalaikis, tai į centrinės venas kateteriai turi būti įstatomi juos tuneliuojant. Epoprostenolis nestabilus, t. y. kambario temperatūroje suyra per 8 val. Laikant jį šaltai (tam naudojami šalti paketai), praskiestas epoprostenolis išlaikomas parą. Gydymas pradedamas 2–4 ng/kg/min. epoprostenolio doze didinant ją iki 10–15 ng/kg/min. Tokiomis dozėmis vartojama pirmąsias 2–4 savaites. Po to pagal epoprostenolio veiksmingumą ir galimų šalutinių požymių atsiradimą vaisto dozė vėl didinama. Optimali dozė – 20–40 ng/kg/min. Gydymo trukmė – mėnesiai, metai, vartojamas be pertraukos, jei ligonis toleruoja vaistą. Ilgalaikio gydymo epoprostenoliu metu šalutiniai poveikiai dažni: veido paraudimas, žandikaulio, galvos, nugaros, pėdų ar kojų skausmai, viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmai, retais atvejais hipotenzija. Jų dažnis priklauso nuo pradinių dozių didinimo greičio. Epoprostenolio dozuotė mažinama tais atvejais, jei šalutiniai reiškiniai labai vargina. Sunkios komplikacijos susijusios su pastovia infuzine sistema – tai vietinė infekcija kateterio įstatymo vietoje, kateterio užsikimšimas, venos trombozės, kateterinis sepsis, automatinės švirkstinės pompas gedimas. Reikia vengti staigaus greito epoprostenolio švirkštimo nutraukimo, nes kai kuriems ligoniams tai gali sukelti PAH pablogėjimą ir net mirtį.

Gydant epoprostenoliu, ligonių būklė taip pagerėja, kad galima nutraukti net dirbtinę plaučių ventiliaciją. Keturių tyrimų duomenimis (N. S. Paramothayan ir kt.), epoprostenolis, vartojamas į veną, visiems ligoniams pagerina fizinį pajėgumą, kraujo rodmenis, sumažina NYHA funkcinę klasę. N. Petrosillo ir kolegų, M. J. Krowka ir kolegų duomenimis, epoprostenolio infuzijos poveikis buvo labai ($p < 0,05$ ir $p < 0,01$) teigiamas: sumažėjo vidurinis spaudimas plaučių arterijoje (16,4 ir 16 proc.), plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (32,7 ir 34 proc.); padidėjo širdies minu-

tinis tūris (36,9 ir 21 proc.). Ilgalaikis gydymas epoprostenoliu, tų pačių autorių duomenimis, taip pat statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$), palyginus su pradiniais dydžiais, sumažino vidurinį spaudimą plaučių arterijoje (21,7 proc.), plaučių kraujagyslių pasipriešinimą (54,9 ir 47 proc.), o minutinį širdies tūrį padidino 51,4 proc.

Treprostinilis epoprostenolio triciklis benzideno analogas (II a, B; NYHA II, III, IV PAH klasė) (3, 4, 8, 20, 21, 34, 37). Jis chemiškai stabilus kambario temperatūroje, turi daug ilgesnį gyvavimo pusperiodį (55–117 min.). Nors treprostinilio galima švirkšti ir į veną, bet dėl minėtų palankesnių savybių nei epoprostenolio, jis paprastai vartojamas pastoviai (mikroinfuzine pompa per įkištą mažą poodinį kateterį) 1,25–20 ng/kg/min. Šalutiniai poveikiai panašūs į sukeliamus epoprostenolio, tik 2–3 kartus retesni. Pagrindinis šalutinis reiškinys – skausmas infuzijos vietoje (infuzinė vieta turi būti keičiama kas 3–7 dienas). Dėl to 8 proc. ligonių gydymą treprostiniliu tenka nutraukti (85 proc. ligonių jaučia skausmą infuzijos vietoje, 83 proc. – atsiranda vietinė reakcija į vaisto švirkštimą). Treprostinilio veiksmingumą vertino dvi studijos (N. S. Paramothayan ir kt.). Teigiamas treprostinilio poveikis plaučių kraujotakai buvo dar palankesnis už epoprostenolio. Tiriamas inhaliuojamojo reproxatinilio vartojimas.

Beraprostas (3, 8, 20, 21, 33, 37). Beraprostas natrio druska yra pirmasis chemiškai stabilus ir aktyvus prostaciklino analogas (II b, B gydant IPAH; gydant kitų formų PAH, poveikio nepastebėta). Vartojamas po 80 µg keturis kartus per dieną, geriamas. Išgėrus beraprostą prieš valgį, vaistas rezorbuojasi greitai, maksimali koncentracija kraujyje susidaro po 30 min., puskiekio eliminacija – 35–40 min. Šalutiniai poveikiai reti, nebent kiek dažnesni galvos skausmai. Beraprostas tirtas dviejose studijose (N. S. Paramothayan ir kt.). Teigiamas subjektyvus poveikis, padidėjęs fizinio krūvio toleravimas nustatytas gydant tik iki 3–6 mėn. Po 6 mėn. (kitų duomenimis po 9 ar 12 mėn.) gydymo beraprostu teigiamo poveikio nepastebėta. Todėl beraprostas PAH monoterapijai turi mažai naudos.

Iloprostas (inhaliuojamasis) (II a, B gydant IPAH; III–IV NYHA funkcinės klasės) taip pat chemiškai stabilus prostaciklino analogas (3, 4, 8, 20, 21, 32–34, 37). 2,5–5,0 µg iloprosto inhaliuojama apie 15 min. (paprastu purkštuvu) ar 5 min. (ultragarsiniu purkštuvu) 6–9 kartus per dieną. Reikalingos dažnos inhaliacijos, nes ilprostas veikia tik 45–60 min. Inhaliuojamosios iloprosto dalelės turi būti mažos (3–5 µm diametro), kad pasiektų alveoles. Šalutiniai po-

veikiai: veido paraudimas, kosulys, galvos skausmai. Po vienkartinės iloprosto inhaliacijos vidurinis spaudimas plaučių arterijoje sumažėja 10–20 proc. Ilgesnis gydymas iloprostu gerina fizinį pajėgumą ir savijautą, mažina spaudimą plaučių arterijoje (7 mmHg), didina širdies minutinį tūrį 0,6 l/min./m². Didžiausia iloprosto nauda – juo galima ligonius gydyti namie.

Intraveninis iloprostas (II a, C gydant visas PAH formas, III–IV NYHA kl.). Jis stabilus kambario temperatūroje, šviesoje. Puskiekio eliminacija – 30 min. Pastovi vaisto infuzija į veną (1,2±0,5 ng/kg/min.) veiksmingumu panaši į epoprostenolio (3, 20, 21, 34, 37).

Endotelino-1 receptorių antagonistai (bosentanas, sitaksentanas, ambrisentanas).

Tai galingi plaučių kraujagyslių vazodilatatoriai. Endotelinas-1 (ET-1) yra peptidas, kurį gamina kraujagyslių endotelio ląstelės. ET-1 veikia per dviejų rūšių receptorius: ET_A ir ET_B. ET_A yra ant lygiųjų raumenų ląstelių ir jų stimuliacija sukelia vazokonstrikciją bei kraujagyslių remodeliavimąsi dėl mitogeninio poveikio šioms ląstelėms. ET_B yra ant endotelio ir lygiųjų raumenų ląstelių. Jų stimuliacija susijusi su ET-1 klirenso padidėjimu ir azoto oksido bei prostaciklino išsilaistvinimu iš endotelio ląstelių. Kadangi ET_B yra ir ant lygiųjų raumenų ląstelių, tai ir jie sąlygoja vazokonstrikciją. Todėl PAH gydymui galima vartoti endotelino antagonistus, kurie blokuoja ET_A ar abu ET_A ir ET_B receptorius (1–3, 7, 8, 18, 21, 33, 43).

Bosentanas (Tracleer) yra geriamasis ET_A ir ET_B receptorių antagonistas, vartojamas nuo 2004 m. (I, A esant IPAH III NYHA klasei ir PAH dėl sklerodermos be žymios plaučių fibrozės; II a, B esant IPAH IV NYHA klasei ir PAH dėl sklerodermos be žymios plaučių fibrozės) (3, 4, 10, 21, 34, 40, 43, 45). Vartojamas po 125 mg du kartus per dieną, geriamas (tai saugiausia, nors galima vartoti ir 250–500 mg dukart). Biologinis vaisto pasisavinimas 50 proc., 98 proc. jo susiriša su baltymais. Metabolizmas kepenyse susijęs su citochromu 450. Puskiekio eliminacija – 5 val. Bosentanas, tyrimų duomenimis, ligoniams ilginaėjimo distanciją (p=0,001 ir p=0,0002), lėtina PAH progresavimą, nutolina klinikinio pablogėjimo laiką, mažina dusulio skalę, palankiai veikia visus tris kraujotakos rodiklius (p=0,001: mažina spaudimą plaučių arterijoje ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimą, didina širdies minutinį tūrį). Mirštamumui įtakos neturi. Šalutiniai poveikiai: galvos skausmai, veido paraudimas, kojų edemos, nedidelė anemija (todėl reikia stebėti Hb bei hematokrito dydžius), kepenų fermentų padidėjimas, kuris nustatomas 5–10 proc. gydomų ligonių, aminotransferazių padidėja maždaug tris kartus. Vaisto dozę sumažinus arba nutraukus vaisto vartojimą, viskas praeina. Tačiau bosentaną vartojantiems ligoniams kartą per mėnesį reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

Vaistas teratogeninis, todėl jaunos moterims prieš jo vartojimą reikia atlikti nėštumo testą ir gydymo eigoje naudoti du nėštumo perspėjimo metodus. Vien hormoninių kontraceptikų nepakanka, nes bosentanas greitina į jų sudėtį įeinančio progesterono gamybą. Vyrams bosentanas kartais gali sukelti sėklidžių atrofiją ir sąlygoti nevaisingumą. Bosentanas sąveikauja su varfarinu ir digoksinu, bet varfarino dozės modifikuoti nebūtina. Negalima vartoti kartu su gliburidu, ciklosporiniais, nes jie didina bosentano koncentraciją kraujyje.

Sitaksentanas yra selektyvus geriamasis ET_A receptorių antagonistas. Vartojamas po 100 mg kartą per dieną, geriamas. Jo šalutiniai poveikiai analogiški sukeliamiems bosentano. Tik dėl sisteminės vazodilatacijos gydomus ligonius dar gali varginti pykinimas. Ilgalaikio vartojimo saugumas dar nežinomas. Dėl sąveikos su varfarinu pastarojo dozė mažinama. Reikalingos tolesnės vaisto studijos (3, 21, 33, 43, 44).

Ambrisentanas yra selektyvus geriamasis ET_A receptorių antagonistas. Skiriama po 2,5–10,0 mg keturis kartus per dieną. Vaistą reikia toliau tirti (3, 43).

Penktojo tipo fosfodiesterazės inhibitoriai

(1, 2, 8, 20, 21, 33, 40, 46–49)

Sildenafilas (žinomas kaip viagra) yra geriamasis vaistas, aktyvus, stiprus ir selektyvus ciklinio guaninmonofosfato (cGMP) – penktojo tipo fosfodiesterazės (PDE) inhibitorius (I, A). Jis ląstelėse didina cGMP koncentraciją. Šio nukleotido padidėjimas stiprina azoto oksido poveikį kraujagyslėms, t. y. sukelia vazodilataciją. Ji beveik selektyviai vyksta plaučiuose (galimybė sukelti sisteminę hipotenziją maža). Be to, sildenafilas slopina kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją. Kadangi plaučių kraujotakoje PDE-5 yra selektyviai daug ir jos kiekis didėja sergant lėtine PAH, todėl, manoma, kad sildenafilas turėtų būti veiksmingas gydant PAH.

Sildenafilas vartojamas po 25–75 (100) mg triskart per dieną, geriamas. Kelių didelių tyrimų duomenimis, jis žymiai (p<0,0001) pagerina 6 min.ėjimo testą, NYHA funkcinę klasę, pailgina fizinio krūvio trukmę, mažina spaudimą plaučių arterijoje (p<0,0001; p=0,038), plaučių kraujagyslių pasipriešinimą (p=0,009), didina širdies minutinį tūrį (p=0,15). Kliniškai pagerėjo pacientų gyvenimo kokybė. Ilgalaikio

gydymo sildenafilu poveikį dar reikia tirti. Manoma, kad sildenafilą palanku būtų vartoti ligoniams, kurie kitų vaistų netoleruoja ar kiti vaistai jiems negali būti skiriami. Jo gali būti skiriama ir vaikams. Gydymą sildenafilu ligoniai toleruoja gerai. Šalutiniai poveikiai reti, nestiprūs: galvos skausmai, nosies užgulimas, regėjimo sutrikimai (neaiškus matymas), priopizmas – praeina nutraukus vaisto vartojimą. Dar rečiau: kraujavimas iš nosies, nugaros skausmai, depresija. Suaugusiems seksualinių sutrikimų nekyla. Dėl saugumo (dėl galimos hipotenzijos) pradžioje vaisto galima skirti tik 25 mg, po 6 val. vėl 25 mg. Jei hipotenzija nepasireiškia, sildenafilo dozė didinama iki 100 mg triskart per dieną. Prieš gydymą galima atlikti ūminį vazodilacinį bandymą vartojant didėjančias intraveninio sildenafilo dozes. Infuzijos greitis pradžioje – 2 ml/val. (1 ml – 1 mg sildenafilo) vėliau didinamas iki 9–16 ml/val. Taip pasiekama sildenafilo koncentracija kraujyje: 100, 300 ir 500 ng/l, kuri ekvivalentinė maksimaliai vaisto koncentracijai skiriant jo po 25, 50 ir 100 mg (gerti). Ir šis intraveninis sildenafilo mėginys yra saugus.

Kartu su sildenafilu ligoniai gali vartoti įprastines diuretikų, širdį veikiančių glikozidų, netiesioginio veikimo antikoagulantų dozes. Kontraindikuotina sildenafilą vartoti su nitratais, nes yra hipotenzinio poveikio sustiprėjimo pavojus.

Tadalafilas – naujesnis fosfodiesterazės sildenafilo tipo inhibitorius, veikiantis ilgiau nei sildenafilas. Vartojamas 20–50 mg kasdien, geriamas. Šalutiniai poveikiai: galvos skausmai, depresija. Vaistą reikia tirti toliau (33).

Azoto oksidas (NO) (4, 8, 18, 21, 22, 24, 43, 50) PAH gydyti pirmą kartą pavartotas 1991 m. NO plaučių kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse aktyvuoja guanilato ciklazę, todėl didina cGMP kiekį, mažina intraląstelinio kalcio kiekį, todėl atpalaiduoja plaučių kraujagysles. NO sintezuoja endotelio ląstelėse NO sintazė iš L-arginino guanidino azotų. Vartojamos jo inhaliacijos 40 ppm. NO, patekęs į alveoles, difuzijos būdu difunduoja į plaučių kraujagyslių lygiuosius raumenis ir sukelia vazodilataciją. Palanku, kad nesukelia sisteminės hipotenzijos, nes patekusi į kraujotaką vaistą greitai inaktivuoja hemoglobinas.

Azoto oksidas daugiausia vartojamas plaučių vazodilaciniam bandiniui, norint įvertinti kitų vaistų vazodilacinį poveikį. Ilgalakis jo vartojimas dar tirtinas. Be to, brangus ir reikalaujantis sudėtingos aparatūros. Juo bandyta gydyti tik nedaug ligonių, NO daugiau kaip 10 proc. sumažino spaudimą plaučių arterijoje ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimą.

Kartais bandomas (C) *L-argininas* kaip azoto oksido pirmtakas. Jo skiriama 0,1 g/kg triskart per dieną, gerti. Spaudimą plaučių arterijoje jis sumažino vidutiniškai 15,2 proc.

Kombinuotas gydymas (II b, C) (3, 21, 33, 34, 39, 40)

Skirtingo poveikio vaistus galima derinti po du, po tris. Bandytas bosentanas su epoprostenoliu. Ligoniams, jau vartojantiems epoprostenolį, galima skirti sildenafilą arba, vartojantiems neparenterinius prostanooidus, pridėti bosentano ar sildenafilo (5 lentelė).

PAH gydymą riboja didelės vaistų kainos (6 lentelė).

Intervencinės procedūros

Balioninė prieširdžių septostomija (II a, C). Jei gydymas vaistais negerina ligonių būklės (III–IV NYHA kl.), jei jiems nenumatytas plaučių persodinimas ar jų būklė blogėja laukiant plaučių persodinimo, tuomet atliekama ši paliatyvioji operacija. Prieširdžių pertvoroje suformuojamas nuosruvis iš dešinės į kairę. Dėl to palengvėja darbas dešiniajam prieširdžiui ir DS, pagerėja ligonių fizinis aktyvumas ir DS nepakankamumo požymiai (ascitas, sinkopė), pagerėja kairiojo skilvelio prisipildymas. Tačiau hipoksemija paryškėja. Todėl itin svarbus tinkamas septostomijos plotis norint pasiekti optimalų balansą tarp spaudimo DS sumažėjimo ir O₂ pernašos. Mirštimumas procedūros metu – 5–15 proc. Patirtis dar nedidelė (1–3, 18–21, 39, 52).

Plaučių persodinimas (I, C). Plaučių ar širdies ir plaučių persodinimas atliekamas nuo 1981 m. Jį galima rekomenduoti tik ligoniams, kurių NYHA III–IV funkcinė klase ir kuriems medikamentinis gydymas neveiksmingas. Galima persodinti vieną ar abu plaučius. Pirmenybė teikiama abiejų plaučių persodinimui, nes po operacijos mažiau komplikacijų. Operacija neindikuotina ligoniams, sergantiems PAH, sukelta jungiamojo audinių ligų. Operaciją riboja donorinių organų trūkumas, didžiulė chirurginė rizika, po operacijos: organų atmetimo reakcija, oportunistinės infekcijos, kuri atsiranda dėl imunosupresijos, obliteruojančio bronchiolito galimybė. Šių operacijų efektyvumas vertintas tik prospektinėse, nekontroliuojamosiose studijose. Vidutinis ligonių išgyvenimas po plaučių persodinimo – treji metai. 3–5 metus išgyvena 45–55 proc. operuotų ligonių (1–4, 18–21). 1995–2002 m. pasaulyje atliktos 427 plaučių persodinimo operacijos, 85 proc. jų – abiejų plaučių (3).

5 lentelė. Vaistų deriniai, vartojami plaučių arterinei hipertenzijai gydyti
(A. Puri ir kt., 2007) (33)

Vaistų deriniai	Vartojimo būdas	Dozavimas	Šalutiniai reiškiniai ir kontraindikacijos	Rekomendacijų pagrindumas ir gydymo metodikos patikimumas
Bosentanas ir epoprostenolis	Gerti, i/v	Dozės nurodytos tekste	Žiūrėti tekste	Dar nenustatyta
Sildenafilas ir iloprostas	Gerti, inhaliacijos	Dozės nurodytos tekste	Žiūrėti tekste	Dar nenustatyta
Sildenafilas ir treprostnilis	Gerti ir švirkšti į poodį	Dozės nurodytos tekste	Žiūrėti tekste	Dar nenustatyta
Sildenafilas ir bosentanas	Gerti	Dozės nurodytos tekste	Žiūrėti tekste	Dar nenustatyta
Aspirinas ir klopidoogrelis	Gerti	75 mg	Kraujavimas	Nenaudingas

6 lentelė. Apytikrės vaistų, vartojamų plaučių arterinei hipertenzijai gydyti, kainos (doleriais)

Generinis vaisto pavadinimas	Vaisto forma	Apytikrė kaina
Sildenafilas	Tabl. po 25, 50, 100 mg	Visų dydžių 10 tabl. – 87, 99
Amlodipinas	2,5 mg tabl. 5 mg tabl. 10 mg tabl.	30 tabl. – 41, 99 30 tabl. – 41, 99 30 tabl. – 59, 99
Epoprostenolis	0,5 mg (flakonas/milteliuose) 1,5 mg (flakonas/milteliuose)	1 fl. – 228,12 (metams – 72 000) 1 fl. – 523,60
Treprostnilis	1 mg/ml – 20 ml fl. 2,5 mg/ml – 20 ml fl. 5 mg/ml – 20 ml fl. 10 mg/ml – 20 ml fl.	1 fl. – 1300,00 1 fl. – 3250,00 1 fl. – 6500,00 1 fl. – 7800,00 (metams – 93 000)
Bosentanas	62,5 mg tabl. 125 mg tabl.	60 tabl. – 3258,60 (metams – 36 000) 60 tabl. – 3258,60

Naujos, patirtimi nepagrįstos PAH gydymo metodikos (1, 2, 21, 33, 39) (7 lentelė)

Fasudilas yra Rokinazės inhibitorius. Rokinazė, kaip kalcio jautrikliis, žiurkėms su hipoksine PAH didina ir palaiko vazokonstrikciją plaučiuose, o fasudilas spaudimą plaučių arterijoje mažina. Devyniems ligoniams, sergantiems sunkia PAH, fasudilas nežymiai sumažino spaudimą plaučių arterijoje, nežymiai padidino minutinį širdies tūrį, bet žymiai sumažino kraujagyslių pasipriešinimą plaučiuose.

Imatinibas yra trombocitų augimo faktoriaus (angl. PDGF – platelet-derived growth factor) receptorių antagonistas. PDGF siejamas su endotelio disfunkcija

ir kraujagyslių lygiųjų raumenų proliferacija, kraujagyslių remodeliavimusi PAH atvejais. Be to, PDGF turi sąsają su lėtinėmis mieloproliferacinėmis ligomis, kurių metu PAH yra nereta komplikacija. Todėl imatinibu, kaip PDGF receptorių antagonistu, leista gydyti lėtinę mieloidinę leukozę. Eksperimente su gyvūnais nustatyta, kad jis pagerino ir PAH eigą. Aprašytas ligonis, sergantis PAH, kuriam, skyrus šį vaistą, po 3 mėn. gydymo pagerėjo visi ligos žymenys, pagerėjimas išliko ir praėjus 6 mėn. po gydymo. Deja, ilgalaikį preparato vartojimą gali riboti jo toksinis poveikis širdžiai.

Simvastatinas slopina cholesterolio sintezę iš jo pirmtako mevalonato, todėl vartojamas kaip choleste-

7 lentelė. Nauji, patirtimi nepagrįsti vaistai plaučių arterinei hipertenzijai gydyti
(A. Puri ir kt., 2007) (33)

Vaistas	Vartojimo būdas	Dozavimas	Šalutiniai reiškiniai ir kontraindikacijos
Fasudilas	I/v	30 mg/30 min.	Veido paraudimas
Imatinibas	Gerti	200 mg kasdien	Kardiotoksiškumas
Simvastatinas	Gerti	20–80 mg kasdien	Raumenų skausmai
Fluoksetinas	Gerti	Nėra duomenų	Lengvi virškinamojo trakto sutrikimai
Vazoaktyvus žarnų peptidas	Inhaliacijos	Nėra duomenų	

* Nė vienam iš šių vaistų nenustatytas rekomendacijų pagrįstumas ir gydymo patikimumas.

rino kiekį mažinantis vaistas. Pasirodė, kad jis dar slopina ir plaučių kraujagyslėse lygiųjų raumenų proliferaciją, sukelia apoptozę šiame hiperproliferaciniame procese, skatina endotelinę azoto oksido sintezę. Gyvūnams, sergantiems PAH, simvastatinas daugiau kaip 50 proc. sumažino plaučių hipertenziją ir dešiniojo skilvelio hipertrofiją. Šiuo vaistu gydyta 16 ligonių (14-ai iš jų buvo įvairios etiologijos PAH, 2 – dėl lėtinės tromboembolijos). Po 3 mėn. gydymo daugumai ligonių pagerėjo širdies echokardiografiniai radiniai ir 6 min. ėjimo testas. Rekomendacijas simvastatinu gydyti PAH reikia pagrįsti kontroliuojamomis studijomis.

Fluoksetinas yra selektyvus serotonino (5-hidroksitriptamino ar 5-HT) transporterio (5-HTT) inhibitorius. Serotoninas (5-HT) yra sisteminis vazodilatatorius ir plaučių vazokonstriktorius. 5-HT kiekis plazmoje yra labai mažas, nes 5-HT arba metabolizuojamas kepenyse, ar dėl 5-HTT kaupiasi trombocituose. Dėl 5-HTT poveikio 5-HT pasisavina ir neuronai, ir plaučių arterijų endotelio bei lygiųjų raumenų ląstelės. Serotoninas PAH patogenezėje minimas nuo 1960 m., kai Europoje kilo PAH epidemija dėl anoreksigeno – aminorekso, kuris gali didinti 5-HT kiekį. Panašiai veikia ir kiti anoreksigenai. 5-HT sukelia plaučių arterijų vazokonstrikciją, dalyvauja jų remodeliavimesi. 5-HT per 5-HTT skatina plaučių arterijų lygiųjų raumenų hipertrofiją, jų bei fibroblastų proliferaciją. Eksperimente fluoksetinas ir kiti selektyvūs 5-HTT inhibitoriai (paroksetinas, citalopramas) stabdo PAH progresavimą ar net sąlygoja grįžtamuosius procesus.

Vazoaktyvus žarnų peptidas (neuropeptidas su stipriomis bronchodilatacinėmis ir kraujagyslių bei plaučių kraujagyslių vazodilatacinėmis savybėmis). Ligoniams, sergantiems PAH, jo kiekis serume ir plaučių audiniuose sumažėja. Bandytas tik aštuoniems ligoniams (aerolis). Visiems pagerėjo hemodina-

mikos rodikliai, šalutinių reiškinių nenustatyta.

Dichloracetatas (1, 33). Kalio judėjimo (angl. *voltage-gated K_v*) kanalai svarbūs kraujagyslių tonuso reguliavimo procesui. Šių kanalų inaktyvacija susijusi su plaučių arterijų lygiųjų raumenų kontrakcija ir proliferacija. Geriamasis dichloracetatas (DCA) ar purškiamasis adenoviruso K_v 1,5 genu aktyvuoja ir reguliuoja šiuos kalio kanalus. Todėl eksperimente su gyvūnais sukelia jiems PAH regresiją per hiperplazotų lygiųjų raumenų ląstelių apoptozę.

PAH gydymui bus bandomi (1, 4, 33) *tirozino kinazės inhibitoriai, genų terapija, kraujagyslių endotelinių ląstelių augimo antifaktoriai, imunosupresiniai vaistai*. Žiurkėms, pelėms išbandyta ilgalaikė fosfodiesterazės-1 *inhibitoriaus 8MM – IBMX* infuzija (54). Ji sumažino PAH, DS hipertrofiją bei slopino plaučių arterijų remodeliavimąsi. Ligoniams, sergantiems IPAH, gali būti naudinga *autologinių endotelinių ląstelių transplantacija* (53).

Ryškiai refrakterinę PAH bandoma sumažinti implantuojant nepulsuojantį kairįjį širdies skilvelį pavaduojantį mechanizmą (angl. *left ventricular assist devices*) su pastovia tėkme. Per 1–6 mėn. žymiai ($p < 0,005$) sumažėja tiek spaudimas plaučių arterijoje, tiek plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (55).

Prognozė (1, 2, 4, 6, 8, 12, 13, 18–21, 27, 29, 30, 37, 41, 43, 56) bloga, liga nepagydoma. Ligonius ir jų šeimos narius privalu perspėti, kad gydymas tik prailgina gyvenimą, lėtinamas ligos progresiją, pagerina gyvenimo kokybę ir fizinio krūvio toleravimą.

Ligoniai, sergantys IPAH, iki veiksmingų vaistų sukūrimo, nuo diagnozės nustatymo vidutiniškai išgyvendavo tik 2,8 metų. Gydymas sintetiniais prostaciklinais ir prostaciklinų analogais bei plaučių persodinimas (kitų autorių nuomone, tik pastaroji) kiek

prailgino išgyvenimą (5 metus ir daugiau).

Dar blogesnė prognozė PAH, sukeltos ŽIV infekcijos, sklerodermos, pjautuvinės anemijos. Pusė ligonių, kuriems nustatyta ŽIV infekcija ir PAH, miršta vidutiniškai per 8 mėn. Prognozę blogina rasė (Afrikos amerikiečių, Azijos), galbūt dėl biologinių, socialinių ir ekonominių skirtumų. Kiek geresnė prognozė PAH ir Eisenmenger'io sindromo (sukelto vieno ar kelių įgimtų širdies defektų).

Pagrindinės mirties priežastys: staigi mirtis (10–15 proc.) ir DS nepakankamumas. Ligoniai, sergantys pjautuvinės anemijos sukelta PAH, neretai miršta nuo

išeminių insultų (kraujagyslių remodeliavimasis didesnis, dėl to dažnesnės trombozės) ir įvairių plaučių komplikacijų.

Įvairūs požymiai, turintys įtakos nepalankiai IPAH baigčiai, pateikiami 8 lentelėje.

Išvados

Plaučių arterinė hipertenzija kol kas yra nepagydoma liga, be to, vėlai diagnozuojama. Todėl ypač svarbu ją laiku diagnozuoti tik atsiradus pirmiesiems, nors ir nespecifiniams požymiams. Anksčiau diagnozavus, gydymas yra veiksmingesnis.

8 lentelė. Reikšmingi prognostiniai rodikliai ligoniams, sergantiems idiopatine plaučių arterine hipertenzija (30)

Klinikiniai rodikliai

- NYHA funkcinė klasė
- NYHA funkcinės klasės pokyčiai ilgai vartojant epoprostenolį
- Anamnezėje dešiniojo skilvelio nepakankamumas

Fizinis pajėgumas

- 6 min. ėjimo mėginys (jei ligonis nueina mažiau nei 250–332 m., tai yra blogos prognozės žymuo)
- 6 minučių ėjimo mėginys po ilgalaikio epoprostenolio vartojimo (jei ligonis nueina mažiau nei 250 m. iki gydymo ir mažiau nei 380 m. po 3 mėn. gydymo, tai yra blogos prognozės žymuo)
- Maksimalus deguonies sunaudojimas (didžiausio fizinio krūvio metu deguonies sunaudojimas <10,4 ml/kg/min. – blogos prognozės požymis)

Echokardiografiniai duomenys

- Skystis perikarde
- Dešiniojo prieširdžio dydis
- Kairiojo skilvelio ekscentriškumo indeksas
- Doplerio dešiniojo skilvelio indeksas (Tei)

Hemodinaminiai duomenys

- Spaudimas dešiniajame prieširdyje (jei jis didesnis nei 20 mmHg, tai blogos prognozės rodiklis)
- Vidurinis spaudimas plaučių arterijoje (jei didesnis nei 65 mmHg, tai blogos prognozės rodiklis)
- Širdies minutinis tūris (<2 l/min/m²)
- Veninio kraujo įsotinimas deguonimi
- Teigiama ūminė reakcija į mėginius su vazodilatatoriais
- Plaučių kraujagyslių pasipriešinimo sumažėjimas 30 proc. po 3 mėn. epoprostenolio vartojimo

Kraujo tyrimai

- Hiperurikemija
- Pradinis kiekis smegenų natriuretinio peptido
- Smegenų natriuretinio peptido kiekis po 3 mėn. gydymo
- Troponino kiekio padidėjimas, ypač pastovus
- Norepinefrino koncentracija plazmoje
- Endotelino-1 kiekis plazmoje

Jeigu ligoniai priklauso PAH NYHA 1–2 klasei, tai jie vidutiniškai išgyvena 2–6 metus, jei 3 klasei – 2,5 metų, jei 4 klasei – tai tik 6 mėn.

Pulmonary arterial hypertension

Dagmara Reingardienė

Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: pulmonary arterial hypertension; right heart failure.

Summary. Pulmonary arterial hypertension is a life-threatening, progressive disorder of pulmonary blood vessels leading to an increase in pressure in pulmonary artery. Diagnosis is based on a mean pulmonary artery pressure of more than 25 mmHg at rest or more than 30 mmHg during exercise. No cure exists for it yet. However, specialized treatment can lower pulmonary pressure, reduce symptoms, increase the capacity to be active, and prolong lifespan.

In this review article, we attempt to summarize the current knowledge regarding clinical classification, risk factors and associated conditions, pathology and pathogenesis of this disease, diagnostic tests and detection of it, clinical course, current therapeutic strategies for the treatment of pulmonary arterial hypertension (calcium channel blockers, prostacyclin analogues, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, *etc.*). Interventional procedures, combination therapy, and new strategies (selective serotonin reuptake inhibitors, antivasular endothelial growth factor agents, potassium channel openers, *etc.*) for the management of pulmonary arterial hypertension and prognosis of this rare disease are also discussed.

Correspondence to D. Reingardienė, Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: minde@elen.ktu.lt

Literatūra

1. Martin KB, Klinger JR, Rounds SIS. Pulmonary arterial hypertension: new insights and new hope. *Respirology* 2006;11:6-17.
2. Gabbay E, Reed A, Williams TJ. Assessment and treatment of pulmonary arterial hypertension: an Australian perspective in 2006. *Intern Med J* 2007;37:38-48.
3. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *Intern Med J* 2005;258:199-215.
4. Widmar B. When cure is care: diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Acad Nurse Pract* 2005;17:104-12.
5. Palevsky HI. Pulmonary hypertension and right-sided heart failure. In: Carlson RW, Geheb MA. Principles & practice of medical intensive care. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W. B. Saunders Company; 1993. p. 838-49.
6. Cox SR, Walker JG, Coleman M, Rischmueller M, Proudman S, Smith MD, et al. Isolated pulmonary hypertension in scleroderma. *Intern Med J* 2005;35:28-33.
7. Hida W, Kikuchi Y, Okabe S, Shirato K. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respirology* 2002;7:3-13.
8. Machado RF, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2005;129:449-64.
9. Riera R, Teixeira KMC, Liu C, Walters EH. Anticoagulation therapy for pulmonary hypertension (protocol). The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, Ltd; 2007. p. 1-8.
10. O'Callaghan D, Gaine SP. Bosentan: a novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract* 2004;58:69-73.
11. Hsiao SH, Yang SH, Wang WC, Lee CY, Lin SK, Liu CHP. Usefulness of regional myocardial performance index to diagnose pulmonary embolism in patients with echocardiographic signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98:1652-55.
12. Shah L, Friedrich J. Calcium channel blockers for pulmonary hypertension (protocol). The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, Ltd; 2007. p. 1-5.
13. Kato GJ, Hsieh M, Machado R, Taylor J, Little J, Butman JA, et al. Cerebrovascular disease associated with sickle cell pulmonary hypertension. *Am J Hematol* 2006;81:503-10.
14. Batyraliev TA, Makhmutkhodzhaev SA, Ecinci E, Pataraya SA, Pershukov IV, Sidorenko BA, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular failure. Part VII. Epidemiology, risk factors and pathogenesis of primary (idiopathic) pulmonary arterial hypertension. *Kardiologija* 2007;2:44-56.
15. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severnson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641-8.
16. Meier MA, Rubenfire M. Life-threatening acute and chronic thromboembolic pulmonary hypertension and subclavian vein thrombosis. *Clin Cardiol* 2006;29:103-6.
17. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, Rich S, Rubin LJ, Strom BL, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 2006;152:521-6.
18. Rubin LJ. Pulmonary hypertension. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. Hurst's "The heart". Vol. 2. 11th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. USA; 2004. p. 1577-92.
19. Rich S. Pulmonary hypertension. In: Libby BZ. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company; 2001. p. 1908-35.
20. Badesch DB, Rubin LJ. Pulmonary hypertension. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. Textbook of critical care. 5th edition. Elsevier Saunders; 2005. p. 627-32.
21. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle Ph, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment

- of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.
22. Findlay JV, Harrison BA, Plevak DJ, Krowka MJ. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary artery pressures in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl Surg* 1999;5:381-7.
 23. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, et al. Mutations of the TGF- β type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27:121-32.
 24. Mason NA, Springall DR, Burke M, Pollock J, Mikhail G, Yacoub MH, et al. High expression of endothelial nitric oxide synthase in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *J Pathol* 1998;185:313-8.
 25. Badesch DB. Clinical trials in pulmonary hypertension. *Annu Rev Med* 1997;48:399-408.
 26. Harrigan RA, Jones K. Conditions affecting the right side of the heart. *BMJ* 2002;324:1201-4.
 27. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127-32.
 28. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Thomsen PEB, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – update 2004. The task force on syncope, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2054-72.
 29. Kawut SM, Palevsky HJ. Surrogate end points for pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2004;148:559-65.
 30. Batyraliev TA, Makhmutkhodzhaev SA, Ekence E, Pataraya SA, Pershukov IV, Sidorenko BA, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular failure. Part VIII. Diagnosis, course, and prognosis of primary (idiopathic) pulmonary arterial hypertension. *Kardiologiya* 2007;3:69-78.
 31. Ghio S, Matteo AD, Scelsi L, Klersy C, Orsolini P, Monti L, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a marker of right ventricular overload in pulmonary hypertension associated to HIV infection. *Eur Heart J* 2004;6(Suppl F):35-9.
 32. Mebazaa A, Karpatis P, Renaud E, Algotsson L. Acute right ventricular failure – from pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med* 2004;30:185-96.
 33. Puri A, McGoon MD, Kushwaha SS. Pulmonary arterial hypertension: current therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:319-29.
 34. Hamilton N, Elliot Ch. Pulmonary hypertension – treatment options. *Hospital Pharmacist* 2006;13:10-4.
 35. Batyraliev TA, Makhmutkhodzhaev SA, Pataraya SA, Ekence E, Pershukov IV, Sidorenko BA, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular failure. Part IX. Treatment of primary pulmonary hypertension. *Kardiologiya* 2007;4:74-82.
 36. Gibbs JSR, Wharton J, Wilkins MR. Pulmonary arterial hypertension and the vasoconstrictive factor: is there still a role for vasodilator testing? *Eur Heart J* 2003;24:297-8.
 37. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, Walters EH. Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults (review). The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, Ltd; 2007. p. 1-61.
 38. Zaidi AN, Dettorre MD, Ceneviva GD, Thomas NJ. Epoprostenol and home mechanical ventilation for pulmonary hypertension associated with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:265-9.
 39. Barclay L. New strategies for pulmonary arterial hypertension: evaluation and management. *South Med J* 2007;100:393-9.
 40. McLaughlin VV, Hoeper MM. Pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1199-1201.
 41. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J* 2003;24:356-65.
 42. Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, Speziale G, Gucciardo M. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Card Surg* 2005;20:171-6.
 43. Liu C, Chen J. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Review. The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, Ltd; 2007. p. 1-22.
 44. O'Callaghan DS, Gaine SP. Sitaxsentan: an endothelin-A receptor antagonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract* 2006;60:475-81.
 45. Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R, Witt Ch, Gruenig E, Enke B, et al. Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy. *Am Heart J* 2005;150:716e7-716e12.
 46. Mikhail GW, Prasad SK, Li W, Rogers P, Chester AH, Bayne S, et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and mid-term effects. *Eur Heart J* 2004;25:431-6.
 47. Wheeler W, Hayes S, Nguyen N, Cilla A, Rybowicz J, Jones LL, et al. Sildenafil – a possible treatment for acute pulmonary hypertension during cardiac surgery. *BUMC Proceedings* 2002;15:13-5.
 48. Kanthapillai P, Lasserson TJ, Walters EH. Sildenafil for pulmonary hypertension (Review). The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, Ltd; 2007. p. 1-19.
 49. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006;151:851.e1-851.e5.
 50. Inglessis I, Shin JT, Lepore JJ, Palacios IF, Zapol WM, Bloch KD, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:793-8.
 51. Krasuski RA, Wang A, Harrison JK, Tapson VF, Bashore TM. The response to inhaled nitric oxide in patients with pulmonary artery hypertension is not masked by baseline vasodilator use. *Am Heart J* 2005;150:725-8.
 52. Boggs W. Atrial septostomy improves right heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977-83.
 53. Douglas D. Endothelial progenitor cell transplant helpful in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1566-71.
 54. Schermuly RT, Pullamsetti SS, Kwapiszewska G, Dumitrescu R, Tian X, Weissmann N, et al. Phosphodiesterase 1 upregulation in pulmonary arterial hypertension: target for reverse-remodeling therapy. *Circulation* 2007;115:2331-9.
 55. Christian DE, Welp HA, Tjan TDT, Hoffmeier A, Weigang E, Scheld HH, et al. Medically refractory pulmonary hypertension: treatment with nonpulsatile left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1697-1705.
 56. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RP, Goldsmith RL, Widlitz AC, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005;95:199-203.

Straipsnis gautas 2007 09 04, priimtas 2007 12 05

Received 4 September 2007, accepted 5 December 2007