

Plućna arterijska hipertenzija – patofiziologija, dijagnostika i liječenje

Ervin Žuljević, Marko Jakopović

Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

SAŽETAK Plućna hipertenzija složena je skupina bolesti koje karakterizira zajednički nazivnik: povišen tlak u plućnoj cirkulaciji. Etiologija plućne hipertenzije je različita. Prvi korak u uspješnome liječenju plućne hipertenzije jest rano otkrivanje ove teške i potencijalno smrtonosne bolesti. Vrlo je važno posumnjati na bolest te uputiti bolesnika na dodatne pretrage. Najučinkovitija dijagnostička metoda probira danas je ultrazvuk srca, kojim se mogu indirektno izmjeriti tlakovi u plućnoj cirkulaciji te procijeniti funkcija desnoga srca. Završna dijagnostička metoda kojom se dokazuje plućna hipertenzija jest kateterizacija desnoga srca. U liječenju plućne hipertenzije primjenjuju se danas brojni lijekovi: antagonisti kalcijevih kanala, prostaglandini, antagonisti endotelinskih receptora i inhibitori fosfodiesteraze. U bolesnika u kojih medikamentna terapija nije učinkovita, ostaje kao posljednji korak liječenja transplantacija pluća.

KLJUČNE RIJEČI plućna hipertenzija; plućna vaskularna rezistencija, idiopatska; probir; ultrazvuk srca

Plućna hipertenzija je kronična bolest plućne cirkulacije, koja se opisuje kvantitativno kao stanje kontinuirano povišena sistoličkoga tlaka u plućnoj arteriji više od 30 mm Hg-a, odnosno srednjega tlaka više od 25 mm Hg-a.¹ Stanje u kojemu dolazi do porasta tlaka u plućnoj arteriji, plućnim venama, plućnoj kapilarnoj mreži, sveukupno gledajući u cjelokupnoj plućnoj vaskulaturi², što u konačnici vodi do nepodnošenja napora, zaduhe, slabosti, presinkope (ili sinkope) te kliničkih znakova popuštanja desnoga srca.³

Danas, zahvaljujući nizu spoznaja, o plućnoj se hipertenziji govori kao o vrlo heterogenom entitetu koji se ugrubo može podijeliti u pet skupina: plućna arterijska hipertenzija, plućna hipertenzija zbog bolesti lijevoga srca (ili plućna venska hipertenzija), plućna hipertenzija zbog bolesti pluća i/ili hipoksije, kronična tromboembolijska plućna hipertenzija te plućna hipertenzija nejasnoga ili/i višefaktorskoga mehanizma.⁴

SIMPTOMI I ZNAKOVI BOLESTI

Vrlo često, zbog činjenice da se simptomi bolesti razvijaju postupno, bolesnici nerijetko odlaze liječniku s tegobama nekoliko godina nakon što je patofiziološki proces koji dovodi do porasta tlaka u plućnoj cirkulaciji započeo. Tipični simptomi na koje bi liječnici primarne zdravstvene zaštite trebali obratiti pozornost uključuju: zaduhu, nepodnošenje napora, slabost uz omaglice ili sklonost sinkopama, neproduktivni kašalj, anginozne tegobe, periferne edeme, rjeđe hemoptize, a u stanju uznapredovale bolesti batičaste prste i centralnu cij-

nozu.^{5,6} U kliničkoj slici, orijentacijski, plućna venska hipertenzija (plućna hipertenzija zbog bolesti lijevoga srca) očituje se pogoršanjem respiratorne funkcije u ležećem položaju, ortopnejom i paroksizmalnom noćnom dispnejom dok plućna arterijska hipertenzija obično nema takve simptome.⁶

Uzimanje detaljne obiteljske anamneze može biti korisno kod određenih oblika plućne arterijske hipertenzije koja ima nasljednu osnovu (obiteljska plućna arterijska hipertenzija).^{7,8} Anamnestički podatci o uzimanju kokaina, metamfetamina, alkohola, uz sekundarnu cirozu jetre te pušenja s razvojem kronične opstruktivne bolesti pluća može biti vrlo važno u ranijem otkrivanju bolesti plućne cirkulacije.^{9,10}

Fizikalnim pregledom mogu biti nađeni tipični (iako ne strogo specifični) znakovi plućne hipertenzije. Inspekcijom se mogu uočiti distendirane vene vrata, uz pri palpaciji jetre pozitivan hepatojugularni refleks te ascites, periferni edemi, batičasti prsti. Palpacijom može biti detektirano parasternalno strujanje kao posljedica trikuspidalne regurgitacije. Auskultacijom, naglašena plućna komponenta 2. srčanoga tona (S2) koji je usko pocijepan. U uznapredovaloj teškoj plućnoj hipertenziji čest je nalaz holosistoličkoga šuma trikuspidalne regurgitacije.

KLASIFIKACIJA I PATOGENEZA BOLESTI

Još 1973. godine, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) pokušala je klasificirati plućnu hipertenziju, tada to čineći tek podjelom između primarne i sekundarne

plućne hipertenzije te podjelom primarne plućne hipertenzije u arterijskopleksiformnu, venookluzivnu i onu koja je posljedica kroničnoga tromboembolizma. Moderno shvaćanje patofiziologije toga kompleksnog stanja bolesti plućne cirkulacije zahtijevalo je još tri promjene klasifikacija da bi danas bila općevažeća klinička klasifikacija „Dana Point“ iz 2008.¹ godine kojom se plućna hipertenzija dijeli na:

1. plućnu arterijsku hipertenziju (PAH)
 - idiopatsku
 - nasljednu
 - ▶ BMPR2 (engl. *bone morphogenetic protein receptor tip 2*)
 - ▶ ALK1 (engl. *activin receptor like kinase 1 gene*)
 - ▶ Nepoznata uzroka
 - induciranu lijekovima ili toksinima
 - plućnu hipertenziju udruženu s:
 - ▶ bolestima vezivnih tkiva
 - ▶ HIV-infekcijom
 - ▶ portalnom hipertenzijom
 - ▶ prirođenom srčanom greškom
 - ▶ shistosomijazom
 - ▶ kroničnom hemolitičkom anemijom
2. plućnu venookluzivnu bolest i/ili plućnu kapilarnu hemangiomatozu
3. plućnu hipertenziju zbog bolesti lijevoga srca
 - sistolička disfunkcija
 - dijastolička disfunkcija
 - bolesti srčanih zalistaka
4. plućnu hipertenziju zbog bolesti pluća i/ili hipoksije
 - KOPB
 - intersticijske bolesti pluća
 - ostale plućne bolesti mješovitoga restriktivnog i opstruktivnog karaktera
 - poremećaji disanja u snu
 - poremećaji hipoventilacije alveola
 - kronična izloženost visinama
 - razvojni poremećaji
5. kroničnu tromboembolijsku plućnu hipertenziju
6. plućnu hipertenziju nejasna ili/i višefaktorskoga mehanizma
 - hematološki poremećaji: mijeloproliferativni poremećaji, splenektomija
 - sustavni poremećaji: sarkoidoza, plućna histiocitoza Langerhansovih stanica, limfoangioliomio-matoza, neurofibromatoza, vaskulitis
 - metabolički poremećaji: bolesti pohrane glikogena, Gaucherova bolest, poremećaji štitnjače
 - ostali: opstrukcija tumorom, fibrozirajući medijastinitis, kronično bubrežno zatajivanje na dijalizi.

Sa stajališta patogeneze bolesti, bez obzira na inicijalni uzrok, plućna arterijska hipertenzija uključuje vazokonstrikciju i zadebljanje te remodelaciju stijenke srednje velikih plućnih arterija i arteriola.^{2,3} Taj fenomen označuje tlačno opterećenje za desni ventrikul koji inicijalno koncentrično hipertrofira. Promjene u smislu remodelacije plućne arterijske cirkulacije u konačnici

vode prema fibrozi i obliteraciji krvnih žila, što dodatno uvjetuje još izraženiji porast tlaka u plućnoj cirkulaciji i opterećenje desnoga ventrikula, s posljedičnim razvojem kroničnoga plućnog srca. Kako je količina krvi koja dolazi u lijevo srce manja te slabije oksigenirana, tako je lijevom ventrikulu teže zadovoljiti perfuzijske potrebe perifernih organa i tkiva za kisikom, što je vrlo izraženo pri fizičkoj aktivnosti.^{2,3}

Patogeneza plućne venske hipertenzije (plućne hipertenzije zbog bolesti lijevoga srca) posve je drugačija. U njoj nema opstrukcije u plućnim krvnim žilama, već dolazi do porasta tlaka u plućnoj cirkulaciji zbog zaostajanja krvi u plućnim venama (prepunjenosti venskoga bazena) kao posljedici kompromitirane sistolične i/ili dijastolične funkcije lijevoga srca, što u konačnici rezultira razvojem plućnog edema i moguće pleuralnih izljeva (obično desnostranih).¹¹

U skupini plućnih hipertenzija koje su posljedica bolesti pluća i/ili hipoksije, niske koncentracije kisika uvjetuju vazokonstrikciju arterijske komponente plućne cirkulacije sa sekundarnom remodelacijom krvnih žila, vrlo slično kao i kod plućne arterijske hipertenzije.¹²

Plućna hipertenzija koja nastaje kao posljedica kroničnoga plućnog tromboembolizma lako je razumljiva kao rekurzija embolijskih incidenata s opstrukcijom u plućnoj arterijskoj cirkulaciji i sekundarnim porastom tlaka u istoj.¹³

Posebnu skupinu čine plućne hipertenzije nejasna ili/i višefaktorskoga mehanizma za dio kojih postoje pretpostavljeni patofiziološki modeli koji zahtijevaju multimodalni pristup za razumijevanje.¹⁴ Iste su područje rada eksperata u visokospecijaliziranim ustanovama koje se bave patologijom plućnih hipertenzija.¹⁴

DIJAGNOZA

U dijelu koji se odnosi na fizikalni nalaz, detaljno je opisano što se može pronaći u bolesnika s plućnom hipertenzijom. Najjednostavnija probirna (*screening*) pretraga za potvrdu, odnosno isključivanje plućne hipertenzije jest ultrazvuk srca s detaljnim osvrtom na morfologiju desnoga srca (povećanje desnog atrija i ventrikula, hipertrofija desnoga ventrikula, aberantno kretanje kontrakcije međuventrikularnog septuma kao posljedica tlačnog opterećenja desnoga ventrikula, doplerski verificirana trikuspidalna regurgitacija). Elektrokardiografski se može postaviti sumnja na plućnu hipertenziju, što uključuje znakove dilatacije desnog atrija i hipertrofije desnoga ventrikula.¹⁴⁻¹⁶ Rtg-prikazom srca i pluća nalazi se uvećana sjena desnoga srca s proširenjem plućne arterije i brisanjem perifernoga žilnog crteža. Mnoge pretrage (perfuzijska i ventilacijska scintigrafija pluća, MSCT-angiografija, konvencionalna plućna angiografija, testovi plućne funkcije) mogu biti od velike koristi u determiniranju naravi plućne hipertenzije, što je poslije neizmjerljivo važno zbog specifičnoga liječenja.^{14,17} U visokospecijaliziranim centrima ključna je pretraga u bolesnika, u kojega je visoko vjerojatna dijagnoza plućne hipertenzije, kateterizacija desnoga srca i plućne arterije

s invazivnim mjerenjem tlakova u plućnoj cirkulaciji, uz primjenu vazodilacijskoga testa ili testa reverzibilnosti (korištenjem dušikova monoksida, prostaciklina ili, znatno rjeđe, adenoza).^{14,18}

LIJEČENJE

Liječenje je određeno tipom plućne hipertenzije, primjerice liječenje plućne venske hipertenzije usmjereno je prema oporavku funkcije lijevoga ventrikula primjenom diuretika, β -blokatora, ACE-inhibitora, antagonista AT-1 receptora; odnosno prema indikaciji, ovisno o uzroku, kardiokirurškoj korekciji valvularnih grešaka lijevoga srca.¹⁴ Liječenje plućne arterijske hipertenzije usmjereno je danas, u pravilu, prema korištenju selektivnih plućnih vazodilatora čije je mjesto djelovanja dominantno plućna cirkulacija (inhibitori 5-fosfodiesteraze: sildenafil, tadalafil; prostaglandini s predstavnicima: epoprostenolom, treprostiniplom, iloprostom, beraprostom zatim antagonisti receptora endotelina: bosentan, ambrisentan, sitaksentan) s u većoj mjeri izbjegavanjem nuspojava indukcije sustavne hipotenzije, što čine neselektivni plućni vazodilatori.¹⁴ Od neselektivnih plućnih vazodilatora ipak je bitno spomenuti dihidropiridinske kalcijeve antagoniste koji su prva linija medikamentnog liječenja u bolesnika koji pri kateterizaciji desnoga srca imaju pozitivan test reverzibilnosti (odnosno vazodilacijski test).¹⁹ Oksigenoterapija zauzima vrlo važno mjesto u liječenju bolesnika s plućnom hipertenzijom koja neosporno utječe na poboljšanje kvalitete života bolesnika s bilo kojim oblikom plućne hipertenzije.²⁰ Primjena kardioaktivnih glikozida digitalisa koji je posljednjih 10-ak godina postao dosta osporavan lijek u bolestima srca, s vrlo uskom terapijskom širinom, također ima svoju ulogu u liječenju bolesnika s plućnom hipertenzijom ako imaju poremećaj srčanoga ritma u obliku permanentne fibrilacije atrijske.²¹ Kod određenih oblika plućne hipertenzije (idopatske, kronični tromboembolizam) važnu ulogu ima pravodobno ordinirana i titrirana antikoagulantna terapija.²²

Liječenje plućne hipertenzije ovisno o uzroku i prema indikaciji ne mora biti samo konzervativno, ono može uključivati kirurške postupke do atrijske septotomije (palijativni zahvat) kako bi se smanjio tlak u desnoj strani srca, preko plućne trombendarterektomije kod kroničnoga plućnog tromboembolizma pa sve do transplantacije pluća ili blok-transplantacije srca i pluća.¹⁴

PRAĆENJE

Praćenje bolesnika s plućnom hipertenzijom obično se provodi u visokospecijaliziranim ustanovama više

od stotinu godina, a najčešće uključuje ECHO-kardiografiju, rtg-prikaz srca i pluća, EKG te holtere EKG-a, testove plućne funkcije uz analizu vrijednosti plinova u arterijskoj krvi i 6-minutne testove opterećenja.^{14,23}

PROGNOZA

Prognoza u bolesnika s plućnom hipertenzijom ovisna je o tipu plućne hipertenzije i fazi u kojoj je bolest otkrivena. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, osobito idiopatskom, prognoza bez terapije je loša i većina bolesnika umire unutar 5 godina, ako se ne liječi. Bolesnici s plućnom hipertenzijom kao posljedicom kroničnoga tromboembolizma, a koji su pogodni za zahvat trombendarterektomije, imaju vrlo dobru prognozu. Bez obzira na sve, pobuđena sumnja da bolesnik ima plućnu hipertenziju te upućivanje dotičnoga na diferentnu obradu može biti od presudnoga značenja za prognozu bolesti i, još važnije, kvalitetu i duljinu trajanja života bolesnika s plućnom hipertenzijom.

ZAKLJUČAK

Iako je pojam plućne hipertenzije poznat više od stotinu godina, u kliničku ga praksu uvodi njemački internist Ernst von Romberg još 1891. godine, s obzirom na ograničenu dijagnostiku te osobito terapijske mogućnosti, kroz dugi vremenski period nije bilo znatnijega pomaka u liječenju navedene bolesti. Pojavom novih terapijskih mogućnosti unazad dvadesetak godina znatno se povećao interes za pravodobno otkrivanje bolesnika s plućnom hipertenzijom, s ciljem ne samo produljenja, već i znatnoga poboljšanja kvalitete života. Točni podatci o prevalenciji i incidenciji nisu poznati. Prije desetak godina, u Klinici za plućne bolesti Jordanovac formiran je Registar bolesnika s plućnom hipertenzijom. Danas je u registru više od 230 bolesnika, od kojih se više od 150 aktivno liječi. Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, referalni je centar za liječenje bolesnika s plućnom hipertenzijom. Kako se bolest kasno otkriva, pretpostavka je da u Hrvatskoj ima znatno više bolesnika s ovom bolešću u odnosu na broj dijagnosticiranih i liječenih.

Zbog toga se nameće zadatak, poglavito primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ranog otkrivanja bolesnika s plućnom hipertenzijom (klinička slika, fizikalni nalaz, EKG, rtg-nalaz) te upućivanja na daljnju dijagnostiku – osnovni probir (*screening*) – ECHO-kardiografija. Prema nalažu navedene pretrage odluka o daljnjem dijagnostičkom postupku, kardiološka obrada ili upućivanje u Referalni centar za plućnu hipertenziju, gdje će se učiniti dodatna dijagnostička obrada te donijeti odluka o daljnjem terapijskom postupku.

Pulmonary hypertension – pathophysiology, diagnosis and treatment

SUMMARY Pulmonary hypertension is a complex group of diseases characterized by a common denominator: elevated pressure in the pulmonary circulation. The etiology of pulmonary hypertension is various. The first step in successful treatment of pulmonary hypertension is early detection of this serious and potentially fatal disease. It is very important to suspect the disease and to refer a patient to additional diagnostic procedures. Echocardiography is the most effective diagnostic screening method today, indirectly measuring pressures in the pulmonary circulation and assessing the function of the right heart. The final diagnostic method proving pulmonary hypertension is the right heart catheterization. Different medications are used for the treatment of pulmonary hypertension: calcium channel antagonists, prostaglandins, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase inhibitors. Patients in whom medication is not effective, lung transplantation remains a final treatment option.

KEY WORDS echocardiography; idiopathic pulmonary vascular resistance; screening; pulmonary hypertension

LITERATURA

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S43–54.
2. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):S25–32S.
3. Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S3–9.
4. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):S5–12S.
5. Forfia PR, Trow TK. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2013;34(4):665–81.
6. Ewert R, Olschewski H, Ghofrani HA, Opitz CF. Early diagnosis and therapy in pulmonary hypertension – aspects of a vision. *Pneumologie.* 2013;67(7):376–87.
7. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1377–83.
8. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S32–42.
9. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(2):189–94.
10. Al-Naamani N, Roberts KE. Portopulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2013;34(4):719–37.
11. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med.* 2007;28(1):233–41.
12. Nathan SD, Hassoun PM. Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxia. *Clin Chest Med.* 2013;34(4):695–705.
13. Marshall PS, Kerr KM, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2013;34(4):779–97.
14. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30(20):2493–537.
15. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(7):615–21.
16. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(4):461–6.
17. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multi-detector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007;48(5):680–4.
18. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2546–52.
19. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327(2):76–81.
20. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(4):493–8.
21. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.* 1998;114(3):787–92.
22. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* 1984;70(4):580–7.
23. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2006;97(1):123–6.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Ervin Žuljević, dr. med.
Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb
Jordanovac 104, 10000 Zagreb
E-mail: ezuljevic@gmail.com
Telefon: +385 1 2385 218