



Пулмонална артериална хипертония: роля на ОПЛ за своевременната диагностика и ранното лечение

Д-р Диана Петкова

Клиника по пневмология и фтизиатрия,
МБАЛ „Св.Марина“ Варна, Медицински университет, Варна

*Редките заболявания се срещат по-често тогава, когато за тях се мисли по-често.
(Anonymous)*

Въведение

Пулмоналната артериална хипертония (ПАХ) е заболяване, което се манифестира с дискретни симптоми, като това води до забавяне на диагнозата. Поради лимитираните възможности за лечение и тежката прогноза, лечението на пациенти с ПАХ е предизвикателство за медицински специалисти от различни специалности. Нелекуваната белодробна хипертония се характеризира с прогресивно увеличение на белодробното съдово съпротивление, десностранна сърдечна недостатъчност (ДСН) и смърт.⁷ Според данни от осемдесетте години средната преживяемост на пациенти с идиопатична пулмонална артериална хипертония (ИПАХ) е 2.8 години от деня на поставяне на диагнозата.^{3, 4, 6, 7, 18} През последните години в рамките на рандомизирани и контролирани проучвания в лечението на ПАХ бяха регистрирани значителни успехи, касаещи преживяемостта и качеството на живот на пациентите.^{3, 4, 6, 7, 18} През 1996 година първото рандомизирано клинично проучване демонстрира ефективността от лечението с епопростенол при тежка ИПАХ III и IV ф. кл. по NYHA. За последните 10 години редица рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания, касаещи ефективността на простациклиновите аналози, ендотелин-рецепторните антагонисти (ЕРА) и фосфодиестеразните инхибитори при пациенти с ПАХ, показаха сигнификантно подобряване на преживяемостта, прогнозата и функционалния клас. Така терапевтичните възможности при болни с белодробна пулмонална хипертония значимо се подобриха.^{3, 4, 6, 7, 18} През август 2009 г. Европейските общества по кардиология, белодробни болести и

международното общество по сърдечна и белодробна трансплантация публикуваха в European Heart Journal, а през декември 2009 г. и в European Respiratory Journal насоки за диагностиката и лечението на пулмоналната артериална хипертония (ПАХ).¹⁰ Все още изборът на най-подходящо лечение е сложен и изисква осведоменост относно развитието на заболяването, доказателства за терапевтичните ефекти на приложените медикаменти, сложната система на медикаментозно преобразуване, дозовите режими, страничните ефекти и усложненията в резултат на лечението.^{3, 4, 18}

Тъй като настоящата статия е адресирана към ОПЛ, тук ще се спрат на основни клинични симптоми, които да насочат вниманието на личния лекар, съответния пациент да бъде незабавно насочен към специалист.

Клинична картина

Известно е, че диагнозата белодробна хипертония често се поставя твърде късно поради това, че симптомите на заболяването са неспецифични. Много често причината за оплакванията на пациентите или не се разпознават, или се игнорират от лекарите. Това налага установяването на точната причината за заболяването и прави задължително осъществяването на точна оценка на прогнозата на диагноза белодробна хипертония започва с активното участие на семейния лекар, интернист или педиатър и обикновено се поставя от специалист пулмолог, кардиолог или детски кардиолог. Когато се касае



за наличие на пулмонална артериална хипертония или хронична тромбоемболична пулмонална хипертония (ХТЕПХ), пациентите би трябвало да се насочват за експертна оценка към специалисти в интердисциплинарни центрове по пулмонална хипертония. Особено затруднение в случая представлява фактът, че лека белодробна хипертония може да бъде установена при много сърдечно-съдови и белодробни заболявания, без на това да се обръща внимание, като нарушение със собствена тежест за заболяването.

Симптоми на белодробната хипертония

Пациентите с белодробна хипертония се представят с типични, но неспецифични за заболяването симптоми, като кардинални симптоми са **диспнеята и умората**. Не рядко синкоп или пресинкоп са първоначална манифестация на деснокамерната сърдечна декомпенсация, като тези симптоми са късна проява на заболяването. В табл. 1 е представена честотата на симптомите при пациенти с идиопатична белодробна артериална хипертония. Твърде често диагнозата се поставя твърде късно.

Точните анамнестични данни понякога могат да насочат лекаря да мисли предимно за белодробна хипертония. При това е важно при анамнезата да се получи отговор за наличието на специфичните рискови фактори, като например преживяна венозна тромбоза или белодробна тромбоемболия в миналото, наличието на съединително-тъканни болести, прием на потискащи апетита медикаменти, наличие на нарушения на дишането по време на сън или сърдечно заболяване. Тъй като 30% от пациентите с белодробна хипертония се представят с клинично значими психични оплаквания, като депресия и тревожни разстройства, е уместно осъществяването на психосоматична оценка.¹²

ЗАПОМНЕТЕ! При наличие на:

Т
Р
И
А
Д
А

- ➔ Диспнея
- ➔ „Нормална“ рентгенография
- ➔ Нормални стойности на ФИД

Да се мисли за

БЕЛОДРОБНА ХИПЕРТОНИЯ!

Диагноза: Въпросите за инструменталната диагностика и комплексното лечение ще бъдат разглеждани в специализираните издания на „Наука Кардиология“ и „Наука Пулмология“.

	Начална манифестация (%)	Поставяне на диагноза (%)
Задух при физически усилия	60	98
Умора	20	73
Ангинозни оплаквания	7	47
Колапс, синкоп	12	>41
Оток	3	37
Палпитации	5	33

Табл. 1. Клинични симптоми на пулмоналната хипертония¹⁶

Съвременен подход в лечението на ПАХ

До днес все още липсва дефинитивно лечение за ПАХ. Цел на провежданото лечение е значимо подобряване на очакваната преживяемост, физическото натоварване и качеството на живот. Конкретните схеми за лечение при всеки пациент с ПАХ са насочени към повлияване на основното заболяване, степента на тежест, очакваната прогноза.

1. Общи мерки

Пациентите с ПАХ трябва да получат компетентни съвети относно общите активности в ежедневието си и да адаптират физическата си активност към наличното хронично, сериозно застрашаващо живота им заболяване. Още поставянето на диагнозата определя ниво на социална изолация.¹³

2. Подпомагащо лечение

Към подпомагащото лечение спадат мерки и прием на медикаменти, които са общовалидни за всички форми на ПАХ. Те се отнасят до общото състояние на пациентите и очакваната продължителност на живот. Тези мерки обаче никога не са били подлагани на изследване в рамките на контролирани проучвания (табл. 2).

3. Медикаменти, насочени към лечението на ПАХ

След въвеждането на простаглицлините, ендо-

Лечение	Степен на препоръчителност	Степен на доказателствено
Антикоагуланти	I*	C
Диуретици	I	C
Дигиталис	IIIb	C
Кислород	IIIa**	C
Калциеви антагонисти	I***	C
Балонна атриосептостомия	IIa	C
Белодробна трансплантация	I	C

*Валидно за ИПАХ и АПАХ при колагенози
**Препоръчва се съобразно изискванията за дълготрайна кислородотерапия
***Само при пациенти с ИПАХ,

изпълнили критериите за позитивен вазодилаторен отговор

Табл. 2. Препоръчителни медикаменти при ПАХ



мелин-рецепторните антагонисти, фосфодиестеразните инхибитори и NO в клиничната практика, терапевтичните възможности, както и прогнозата на белодробната пулмонална хипертония значимо се подобриха. За основна причина, водеща до белодробна артериална хипертония, днес се счита дисфункцията на ендотела, която се характеризира с понижена продукция на вазодилаторни субстанции, като NO или простаглицлин, и повишена продукция на вазоконстрикторни субстанции, като ендотелин и тромбоксан. Разбирането на тези механизми даде възможност за промяна на насоките в терапевтичния подход и промяна в целите на лечението, а именно ремоделиране на белодробното съдово легло.

3.1. Високи дози калциеви антагонисти

Високите дози калциеви антагонисти могат да доведат до много добро повлияване на хемодинамиката и натоварването в дългосрочен поряък при пациенти с ИПАХ и ФПАХ, които показват мощна белодробна вазореактивност (С, I). Кандидати за това лечение обаче са само тези пациенти, които са изпълнили критериите за позитивен отговор при фармакологичен тест или т. нар. „респондери“.

3.2. Простаноиди

3.2.1 Интравенозен простаглицлин

Простаглицлинът е открит през 1976 г. Той е вазодилаторен простаглицлин, който се синтезира и освобождава от съдовия ендотел и е най-мощният ендогенен инхибитор на тромбоцитната агрегация, като изглежда притежава още цитопротективен и антипролиферативен ефект, медиран чрез вътреклетъчния цАМФ. През 1996 г. са публикувани първите резултати за i. v. приложение на Epoprostenol при пациенти с ИПАХ, като той е първото одобрено лекарство от FDA за дълготрайна интравенозна инфузия при пациенти с NYHA III и IV ф. кл. ИПАХ.^{3, 4, 6, 7, 18} Интравенозният простаглицлин (Epoprostenol, Flolan®) се използва в много страни като стандартна терапия при пациенти с тежка белодробна хипертония (А, I). **Терапията с Epoprostenol се счита за средство на първи избор при пациенти с ПАХ NYHA IV ф. кл. и е последна форма на терапия, когато всички други са провалени.**

3.2.2 Интравенозен Iloprost

Интравенозният Iloprost е стабилен простаглицлинов аналог и е алтернатива на приложението на интравенозния Epoprostenol,¹ като в някои страни се предпочита въпреки ниския клас на доказателственост (С, IIa). Поради своята химична стабилност този медикамент има по-големи практически предимства в сравнение с Epoprostenol.

Препоръчаната дозировка обичайно е между 1 и 5 ng/kg/min, в единични случаи до 10 ng/kg/min.¹⁰

3.2.3 Инхалаторен Iloprost (Ventavis)

Инхалаторното приложение на Iloprost е въведено в клиничната практика през 90-те години за лечение на ПАХ. Iloprost е химично стабилен простаглицлинов аналог, достъпен за i. v., per os и аерозолно приложение. Инхалаторната терапия при ПАХ представлява привлекателна алтернатива, която има теоретичното предимство да е селективна за пулмоналната циркулация. След единична инхалаторна доза Iloprost се наблюдава 10–20% редуция на средното белодробно артериално налягане с продължителност 45–60 min. Кратката продължителност на ефекта изисква чести инхалации (от 6 до 12 пъти дневно), за да се постигне продължителен ефект при дългосрочно приложение. Инхалаторният Iloprost показва добра поносимост. Рядко се наблюдава кашлица, зачервяване на лицето и главоболие. Приложението на медикамента става със специално препоръчани системи за небулизация.¹⁰

Други медикаменти от простаглицлиновата група са Veraprost и Treprostinil за орално, подкожно или интравенозно приложение, чието практическо приложение се ограничава от честите и тежко изразени локални странични ефекти.¹⁰

3.3. Ендотелин-рецепторни антагонисти

Двойно-селективният ендотелин-рецепторен антагонист Bosentan (блокатор на ендотелин (ET) A- и ET B-рецепторите) е разрешен за употреба в Европа от 2002 г. (ПАХ, NYHA III ф. кл.) и в Америка за лечение на ПАХ NYHA IV ф. кл. **Селективните ендотелин-рецепторни антагонисти (Sitaxsentan, Ambrisentan)** в момента са подложени на клинично изпитване с оглед преценка на терапевтичната им ефективност при пациенти с белодробна хипертония.¹⁰

3.4. Инхибитори на фосфодиестераза-5 (PDE5i)

Sildenafil е перорален активен, мощен и селективен инхибитор на фосфодиестераза (ФДЕ) тип 5, който упражнява фармакологичния си ефект чрез увеличение на интрацелуларната концентрация на cGMP. Увеличението на този нуклеотид довежда до релаксация и антипролиферативен ефект върху съдовите гладкомускулни клетки. В Европа Sildenafil е разрешен и индициран за употреба при ПАХ с NYHA III ф. кл. Проучвания на случаи доказват добра ефективност при комбинирането им с простаноиди и Bosentan. Инхибиторът на PDE5 Tadalafil се намира в период на клинично изпитване с индикация ПАХ.¹⁰



3.5. Комбинирано лечение

Комбинираната терапия представлява атрактивен вариант за противодействие на всички патофизиологични механизми, които са налице при ПАХ. Комбинираната терапия може да се прилага като едновременно се започне лечение с два (или повече) медикамента или като се добави втори (или трети) медикамент към предишната терапия, която е отчетена като недостатъчно ефективна. Към момента не е известно коя от тези две стратегии е по-добрият избор (С, IIa).¹⁰

Заклучение

При съмнение от страна на ОПЛ за ранни симптоми на ПАХ те трябва да съдействат за осъществяването на ранен контакт със специализиран в диагностиката и лечението на белодробната хипертония център с оглед преценка и назначаване на подходящо лечение. *Контролът и проследяването на пациентите с белодробна хипертония е възможен само в тясно сътрудничество между общопрактикуващи лекари, пулмолози, кардиолози и ревматолози, работещи в интердисциплинарен екип.*

Литература

1. Albrecht T, et al. *Lancet* 1999; 353:1579–1583.
2. American Thoracic Society (2002) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 166:111–117.
3. Badesch DB, et al. *Chest* 2004; 126(1Suppl):35S–62S.
4. Badesch DB, et al. *Chest* 2007; 131:1917–28.
5. Channick RN, et al. *Lancet* 2001; 358:1119–1123.
6. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart* 2008; 94; 1–41 10.1136/hrt.2007.132118.
7. Galie N, et al. *Eur Heart J* 2004; 25 (24):2243±227.
8. Galie N, et al. *Lancet* 2008; 371:2093–2100.
9. Galie N et al. *Circulation* 2006; 114:48–54.
10. 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). *European Heart Journal* 2009; 30, 2493–2537.
11. Loewe B, et al. *Psychosom Med* 2004; 66:831–836.
12. Pengo V et al. *N Engl J Med* 2004; 350:2257–2264.
13. Raymond RJ et al. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1214–1219.
14. Rich S, et al. *Ann Intern Med* 1987; 107:216–223.
15. Rubin LJ, et al. *N Engl J Med* 2002; 346:896–903.
16. Simonneau G et al. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S):5S–12S.
17. Sitbon O, et al. *Circulation* 2005; 111:3105–3111.
18. Schulz R et al. *Eur Respir J* 19:658–663.
19. Sun XG et al. *Circulation* 2001; 104:429–435.
20. Nagaya N et al. *Circulation* 2000; 102:865–870.