

Белодробна хипертония (част 3)

Д-р Борислав Георгиев,¹ г-р Елена Костова,¹ г-р Атанас Златев²

¹Национална кардиологична болница, ²СБАЛББ „Света София“

Белодробна хипертония с не-белодробна етиология

По последни данни нараства броят на пациентите с белодробна артериална хипертония (БАХ) (група 1 по класификацията на СЗО). Броят на пациентите с белодробна хипертония, дължаща се на хронично левостранно сърдечно заболяване (група 2 по класификацията на СЗО) или хронични хипоксични състояния (група 3 по класификацията на СЗО), е много по-висок. Има всеобщо съгласие по въпроса, че тези пациенти се нуждаят от оптимизирана терапия, насочена към подлежащото заболяване. В някои случаи обаче, въпреки тази терапия, белодробната хипертония остава да персистира. Неясноти съществуват относно терапията на специални подгрупи пациенти – пациенти с белодробна хипертония с по-голяма тежест в сравнение с очакваната при наличното подлежащо заболяване, пациенти с белодробна хипертония, дължаща се на хроничен тромбемболизъм, и белодробна хипертония в резултат на сърдечна интервенция.

Група 2 по класификацията на СЗО: Белодробна венозна хипертония

Систолна сърдечна недостатъчност и белодробна хипертония

Въпреки значителния напредък в терапията на пациентите със систолна сърдечна недостатъчност с невро-хормонални модулатори – инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, бета-блокери и спиронолактон, заболяемостта и смъртността на пациентите с напреднала сърдечна недостатъчност остава висока. Развитието на белодробна хипертония, която обикновено прогресира до засягане на деснокамерната функция, е лош прогностичен признак. Белодробна хипертония в асоциация с левостранна сърдечна недостатъчност обикновено възниква първоначално като белодробна венозна хипер-

тония. С течение на времето, като адаптивен механизъм срещу възникването на белодробен оток, може да настъпи повишение на белодробната артериална резистентност.

Въпреки че невро-хормоналните антагонисти остават основен избор на терапия при пациентите със систолна сърдечна недостатъчност, място в нея намират и принципите на терапия на идиопатичната БАХ. Проучването FIRST (Flolan International Randomized Survival Trial)¹ включва 471 пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност на инфузия с епопростенол + конвенционално лечение или само на конвенционално лечение. Въпреки че е наблюдавано подобрене на хемодинамичните параметри (повишение на сърдечния индекс, понижение на пулмокапилярното налягане и белодробната съдова резистентност) в групата на терапия с епопростенол, проучването е прекратено по-рано поради силно изразената тенденция за повишена смъртност в тази група. Вероятни обяснения на този ефект са дългосрочните увреждащи ефекти, наблюдавани при системна вазодилатация при систолна сърдечна недостатъчност, и вероятните негативни ефекти на епопростенол при пациентите с исхемия. Въз основа на резултатите от това проучване дългосрочното приложение на епопростенол при пациенти със систолна сърдечна недостатъчност е контраиндицирано.

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност е изследван и ефектът на инхалационната терапия с илопрост.² Изследователите съобщават за подобрене на хемодинамичните параметри при краткосрочно приложение на илопрост при кандидати за сърдечна трансплантация с БАХ.

При хронична сърдечна недостатъчност са активирани множество невро-хормонални системи, сред които и ендотелин-1. Приложението на ендотелин-рецепторния антагонист босентан в стандартен режим, изследвано в

краткосрочни проучвания, води до понижаване на системното и белодробното налягане и повишение на сърдечния дебит.³

Проучването REACH-1 (Research on Endothelin Antagonists in Chronic Heart Failure), изследвало терапията с босентан спрямо плацебо при 370 пациенти със сърдечна недостатъчност клас IIIB/IV по NYHA, е прекратено предсрочно поради повишение на нивата на тарнсаминазите и на преден план излезе въпросът за приложение на медикамента в ниски дози поради установената тенденция за понижаване на свързаната със сърдечната недостатъчност заболеваемост и смъртност при пациентите на активна терапия.⁴ Проучването ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) изследва терапията с босентан в ниска доза при 1600 пациенти със сърдечна недостатъчност.⁵ В това проучване не се наблюдава подобрене на изхода при терапия с босентан + конвенционалната терапия спрямо конвенционална терапия.

Диастолна сърдечна недостатъчност и белодробна хипертония

С термина диастолната сърдечна недостатъчност се означават клинични синдроми, при които има симптоматика на сърдечна недостатъчност при запазена левокамерна систолна функция. Основните структурни нарушения при диастолна сърдечна недостатъчност са концентричната хипертрофия и/или ремоделиране, дължащи се най-често на хронично обременяване в резултат на хипертония. Други характеристики на състоянието са нормален или редуциран левокамерен обем, абнормна диастолна функция и разширение на лявото предсърдие. В резултат на това пълненето на лявата камера е затруднено, особено при повишена сърдечна честота (физическо натоварване, аритмия и др.).

Терапията на диастолната сърдечна недостатъчност цели корекция на хипертонията и регресия или предотвратяване на прогресията на хипертрофията чрез приложение на ACE-инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери. Необходим е стриктен обемен контрол, постиган с ограничение на натриевия прием и приложение на диуретици. Превенцията на тахикардията и контролът на сърдечната честота се постигат най-често с бета-блокери и калциеви антагонисти.

При пациенти с диастолна сърдечна недостатъчност и повишено белодробно артериално налягане се цели коригиране на системна-

та хипертония и нормализиране на плазмения обем. Десностранната сърдечна катетеризация се прилага за прецизно измерване на пулмокапилярното налягане и левокамерното телдиастолично налягане, важни параметри за поставяне на точната диагноза. Тези стойности обаче могат да са нормални при пациенти с тежка деснокамерна недостатъчност и нисък сърдечен дебит. При персистиране на повишеното белодробно артериално налягане, въпреки нормализирането на системното налягане, не е ясен въпросът дали може да се приложи специфична за БАХ терапия.

Клапна дисфункция и белодробна хипертония

Развитието на белодробна хипертония в асоциация с клапна дисфункция е маркер за напреднал етап на болестта. Терапията винаги е насочена към повлияване на етиологичния фактор за сърдечната недостатъчност (напр. левостранно сърдечно заболяване, белодробно заболяване). При персистиране на симптоматиката въпреки оптималната терапия е необходимо провеждането на допълнителни проучвания, напр. десностранна сърдечна катетеризация. Европейските и американските препоръки посочват ниво на систолното белодробно артериално налягане >50 mmHg като индикация за хирургична интервенция при асимптоматични пациенти с магнитно-резонансни данни за белодробна хипертония.

Група 3 по класификацията на СЗО:

Белодробна хипертония, свързана с хипоксия

Респираторните заболявания, най-често свързани с белодробна хипертония, са хроничната обструктивна белодробна болест, интерстициалната белодробна болест, дихателните нарушения по време на сън и по-рядко – синдромите на хронична хиповентилация и повишена надморска височина.

Хронична обструктивна белодробна болест и белодробна хипертония

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е широко разпространено заболяване на белодробния паренхим, водещо до ограничение на вентилацията при физическо натоварване, белодробни инфекции и често до хронична хипоксия и хиперкапния. ХОББ води и до изменения на белодробните съдове – интимална пролиферация и понижаване на напречното сечение на лумена. 2/3 от пациентите с напреднала ХОББ имат белодробна хипертония, потвърдена ехокардиографски. Наскоро бяха

публикувани резултати от ретроспективно проследяване на кардио-пулмонарните хемодинамични параметри на 998 пациенти с ХОББ.⁶ 27 от пациентите (3%) са с тежка белодробна хипертония (средно белодробно артериално налягане >40 mmHg), а при 16 от тези 27 пациенти се установява и друга етиологична причина за белодробната хипертония – медикация с анорексигени, съединителнотъканно заболяване, тромбемболично заболяване или левокамерно заболяване. Само при 11 пациенти (1.1%) ХОББ е вероятна етиологична причина за белодробната хипертония; средното белодробно артериално налягане при тези пациенти е 48 mmHg и при тях се наблюдава необичайна констелация от кардио-пулмонарни нарушения – лека до умерена обструкция на дихателните пътища, тежка хипоксемия, хипокапния и много нисък дифузионен капацитет за въглеродния оксиген.

При преобладаващата част от пациентите с ХОББ белодробната хипертония е леко-степенна и терапията трябва да бъде насочена към подлежащата ХОББ. За целта се използват бронходилататори, противовъзпалителни медикаменти и най-важното – кислород. Пациентите с тежка белодробна хипертония трябва да бъдат изследвани за други заболявания, отговорни за повишеното белодробно артериално налягане. Все още няма достатъчно данни за ефекта на специфичната за белодробната хипертония терапия при ХОББ.

Интерстициална белодробна болест и белодробна хипертония

Интерстициалната белодробна болест е хетерогенна група заболявания, характеризирани се с възпалителна и/или фиброзна деструкция на белодробния паренхим и обикновено е асоциирана с белодробна хипертония. Идиопатичната белодробна фиброза е относително честа форма на интерстициалната белодробна болест и честотата на белодробната хипертония при нея възлиза на около 40%. Терапията на белодробната хипертония, свързана с идиопатичната белодробна фиброза, е насочена към лечение на подлежащото заболяване с имуномодулатори и добавка на кислород. Друго заболяване, често свързано с белодробна хипертония, е саркоидозата (попадаща в група V по класификацията на СЗО). Резултатите от малко проучване⁷ показват клинично подобрене при пациенти със саркоидоза и тежка белодробна хипертония при продължителна терапия с епопростенол.

Дихателни нарушения по време на сън

Дихателните нарушения по време на сън, особено свързаните с чести и тежки хипоксемични епизоди, могат да доведат до развитие на белодробна хипертония, обикновено умерено изразена. Терапията е насочена към повлияване на сънните нарушения на дишането с цел ограничаване на страничния им ефект върху белодробните съдове.

Група 4 по класификацията на СЗО: Тромбемболично белодробно хипертония

Хроничната тромбемболично белодробно хипертония е свързана с повишение на белодробното артериално налягане (>25 mmHg), предизвикано от тромбоемболизъм в белодробната артериална система. Наскоро проведено лонгитудинално, проспективно проучване, проследяващо пациенти с остра белодробна хипертония, установи честота на заболяването 1.0% 6 месеца след остро развитие на белодробната хипертония, 3.1% след 1 година и 3.8% след 2 години. Пулмонарната ангиография потвърждава диагнозата и предоставя индикации за хирургична интервенция.

Инвазивна и хирургична терапия

Белодробната тромбоемболенгартеректомия е ефективна процедура, въпреки че лечението не е възможно при значителна част от пациентите, а успехът на хирургичната терапия зависи от правилната селекция на пациентите и опита на хирурга. Възможни алтернативи са белодробната трансплантация и балонната белодробна дилатация (ангиопластика), но тези техники не се прилагат рутинно.

Медикаментозна терапия

Според индикации се прилагат диуретици и кислород, а така също и продължителна антикоагулационна терапия. Медикаментозната терапия е ефективна в следните случаи: 1) невъзможност за белодробна тромбоемболенгартеректомия поради дистална локализация на процеса; 2) високо-рискови пациенти с изразено абнормни хемодинамични параметри (функционален клас IV, средно белодробно артериално налягане >50 mmHg, сърдечен индекс <2.0 L/min/m², белодробна съдова резистентност $>1\ 000$ dyn·s·cm⁻⁵); 3) персистираща белодробна хипертония след тромбоемболенгартеректомия; 4) контраиндикации за хирургична интервенция.^{8, 9}

Белодробна хипертония при пациенти със сърдечна интервенция

Поради нарастващата честота на сърдечните интервенции – коронарна реваскуларизация, клапно протезиране, имплантация на апарати за механично подпомагане и сърдечна трансплантация, нараства честотата на перипостоперативна белодробна хипертония и десностранна сърдечна недостатъчност. Често белодробна хипертония се установява и преди интервенцията, при което е необходима преварителна корекция. Развитието на белодробна хипертония и сърдечна недостатъчност в перипостоперативния период е лош прогностичен белег, поради което е засилен интересът към разработване на медикаментозни терапевтични стратегии.

Предоперативна белодробна недостатъчност

Сигнификантно изразена белодробна хипертония е наблюдавана при пациенти, нуждаещи се от сърдечна интервенция, особено често при пациенти с хронична митрална или аортна клапна болест и пациенти с тежка хронична левостранна сърдечна недостатъчност. Обратимостта на повишената белодробна съдова резистентност често се оценява чрез приложение на вазодилататори на белодробната и системната съдова мрежа с кратко действие. Постоянно повишеното налягане на пълнене в лявата сърдечна половина, наблюдавано при тези пациенти, повишава риска за развитие на белодробен оток при приложение на селективен белодробен дилататор. Резултатите от проучванията показват, че валвулопластиката има благоприятен ефект върху регресията на белодробната хипертония.

Постоперативна белодробна хипертония

Белодробната хипертония може да персистира след интервенцията въпреки понижението на левостранното налягане на пълнене до нормални нива. При тези условия може да се пристъпи към специфична за БАХ терапия. Препоръчва се провеждането на пълна десностранна катетеризация с цел потвърждение на стойностите на левостранното налягане на пълнене преди пристъпване към тази терапия. Честотата на развитие на белодробна хипертония е най-висока при пациентите с повишена белодробна съдова резистентност преоперативно и може да достигне до 25%. Белодробна хипертония често последва сърдечната трансплантация, рядко в тежка степен – 60%.

При пациенти с предвидени хирургични интервенции (коронарна реваскуларизация, клапно възстановяване и заместване, имплантация на апарати за механично подпомагане, сърдечна трансплантация) се прилага инхалационно NO в доза 20 ppm за средно 36 часа за нормализиране на белодробното и системното артериално налягане и сърдечния индекс. Възможно е инхалационното приложение и на простациклин. И двете вещества са ефективни и имат по-добра поносимост в сравнение с нитроprusид, приложен венозно. Благоприятни ефекти се съобщават и при приложението на илопрост и силденафил.

Обобщение на препоръките

1. При пациентите с белодробна хипертония се налага диагностична оценка за изясняване на ролята на белодробната венозна хипертония, хроничните белодробни заболявания, съпроводени с хипоксемия, и/или белодробния тромбемболитизъм в патогенезата на заболяването.

Задължителни елементи в диагностиката на белодробната хипертония при тези пациенти са десностранната сърдечна катетеризация, белодробната функция, образните изследвания, определяне на нивото на кислородна сатурация на артериалната кръв (в покой, при физическо натоварване и през нощта) и сканиране вентилация/перфузия.

2. На пациентите с белодробна хипертония, свързана с белодробна венозна хипертония, може да бъде назначена специфична за БАХ терапия при сигурност за:

- оптимално лечение на първопричината за белодробната венозна хипертония;
- нормално или минимално повишение на пулмокапиллярното налягане;
- сигнификантно повишение на транспулмонарния градиент и белодробната съдова резистентност;
- клинични данни за благоприятно повлияване на симптоматиката при специфична за БАХ терапия.

Приложението на специфична за БАХ терапия при тези пациенти трябва да бъде извършвано с повишено внимание, тъй като съществува риск от задръжка на течност, повишение на левостранното налягане на пълнене, развитие на белодробен оток и клинично влошаване на симптоматиката на пациента. Решението за терапия на тези пациенти трябва да бъде взето индивидуално от опитен специалист.

3. На пациентите с белодробна хипертония, свързана с хронично белодробно заболяване и хипоксемия, може да бъде назначена специфична за БАХ терапия при сигурност за:

- оптимално лечение на хроничното белодробно заболяване и хипоксемията;

- сигнификантно повишение на транспулмонарния градиент и белодробната съдова резистентност;

- клинични данни за благоприятно повлияване на симптоматиката при специфична за БАХ терапия.

Терапията на тези пациенти със специфична за БАХ терапия трябва да бъде проведена с повишено внимание, тъй като може да доведе до засилване на хипоксемията и влошаване на клиничната симптоматика. Решението за терапия на тези пациенти трябва да бъде взето индивидуално от опитен специалист.

4. На пациентите с хронична тромбемболична белодробна хипертония може да бъде назначена специфична за БАХ терапия при сигурност за:

- целесъобразна вторична превенция, включително антикоагулация;

- проведена белодробна тромбоемболична терапия при индикации или липса на индикации за процедурата;

- сигнификантно повишение на транспулмонарния градиент и белодробната съдова резистентност;

- клинични данни за благоприятно повлияване на симптоматиката при специфична за БАХ терапия.

Решението за терапия на тези пациенти трябва да бъде взето индивидуално от опитен специалист.

5. На пациентите с белодробна хипертония след сърдечна интервенция може да бъде назначена специфична за БАХ терапия при сигурност за:

- оптимално хирургично и медикаментозно лечение на подлежащото сърдечно заболяване;

- нормално или леко повишено пулмокапилярно налягане след проведено хирургично и медикаментозно лечение;

- сигнификантно повишение на транспулмонарния градиент и белодробната съдова резистентност;

- клинични данни за благоприятно повлияване на симптоматиката при специфична за БАХ терапия.

Решението за терапия на тези пациенти трябва да бъде взето индивидуално от опитен специалист.

Белодробна артериална хипертония, свързана с вродено сърдечно заболяване

Честотата на вродените сърдечни заболявания възлиза на 8/1 000 живи раждания.¹⁰

Много различни форми на вродените сърдечни заболявания са придружени от повишен риск за развитие на белодробна съдова болест. При пациенти със системно-пулмонарен шънт рисковите фактори за развитие на белодробна артериална хипертония (БАХ) са типа и размера на дефекта, а така също и степента на шънта. Тангенциалният стрес, дължащ се на повишения белодробен кръвоток и/или повишеното белодробно артериално налягане, изглежда играе основна роля в развитието на БАХ, свързана с вродени сърдечни заболявания. Проучвания, проследяващи естествения ход на заболяването, показват, че около 30% от всички деца, родени с вроден сърдечен дефект, не възстановен по хирургичен път, развиват по-късно белодробна съдова болест.

Днес разполагаме с ограничена възможност за предикция на пациентите, които са предразположени към развитие на ранна необратима белодробна съдова болест. Установява се разлика между пре- и пост-трикуспидалните шънтове. Ламинарният тангенциален стрес, индуциран от повишението на белодробния кръвоток, самостоятелно няма ефекта на ламинарния и циркуферентния тангенциален стрес, индуциран от пост-трикуспидалния шънт, напр. при междукламерен дефект. Пациентите с малки до средно големи междукламерни дефекти развиват белодробна съдова болест само в 3% от случаите; обратно, почти всички пациенти с некоригиран *truncus arteriosus* развиват белодробна съдова болест; около 50% от пациентите с голям септален дефект и 10% от пациентите с междупредсърден дефект развиват белодробна съдова болест. Съществува сигнификантна биологична вариация по отношение на клиничната изява и прогнозата на заболяването. Някои деца с едно и също подлежащо вродено сърдечно заболяване развиват необратима белодробна съдова болест през първата година от живота си, а други поддържат приемливи нива на белодробната съдова резистентност в продължение на много години. Ново проучване показва наличие на мутации в BMPR2 (рецептор-2 за костния морфогенетичен протеин) при пациенти с БАХ и вродена сърдечна болест.¹¹ Мутациите на BMPR2 възникват при пациенти с фамилна и идиопатична форма на БАХ. Тези резултати повишават вероятността за генетични предиспозиции при някои пациенти с вроден сърде-

чен дефект, които могат да бъдат причина за наблюдаваната биологична вариабилност. Необходимо са допълнителни изследвания, които да хвърлят светлина по въпроса при кои деца с вродено сърдечно заболяване има индикации за хирургична интервенция в ранна възраст. Не е изяснен и въпросът дали ранната терапевтична интервенция задържа прогресията или води до обратно развитие на белодробната съдова болест.

През последните няколко десетилетия напредъкът в детската кардиология и сърдечната хирургия повиши преживяемостта на пациентите с вродени дефекти в детска възраст. Въпреки хирургичната корекция на големите системно-пулмонарни шънтове, хирургичната корекция не може да гарантира, че пациентите няма да развият белодробна съдова болест постоперативно. И така, въпреки че ранната диагностика и оптимизираната хирургична техника сигнификантно понижиха общия брой на пациентите със синдром на Айзенменгер, някои от тези пациенти, по все още неизяснени причини, развиват прогресивна белодробна съдова болест след хирургичната интервенция. Освен симптомите и усложненията, асоциирани с белодробната артериална хипертония, пациентите със синдром на Айзенменгер имат и допълнителни усложнения, дължащи се дясно-левия шънт и хипоксемията, водеща до хематологични, хемостатични, мозъчно-съдови, бъбречни, ревматологични и сърдечни нарушения.

По отношение на терапевтичните интервенции, медикаментозни или хирургични, е необходима прецизна оценка на отношението рискове/ползи въз основа на наблюденията на естествената прогресия на състоянието и индивидуалните характеристики на пациента. Преживяемостта и дългосрочният изход се различават съществено от тези при класически синдром на Айзенменгер и при другите форми на БАХ (фамилна, идиопатична, свързана със съединителнотъканни заболявания). Преживяемостта при нелекуваните пациенти възлиза на 80% към 5 година и на около 40% към 25 година. Въпреки разликата в етиологията и прогнозата, БАХ при вроден дефект показва сходни характеристики с идиопатичната БАХ, като например белодробна съдова хистопатология. Въз основа на тези патофизиологични сходства терапевтичните възможности с доказана ефективност при идиопатична БАХ започнаха да се прилагат и при пациенти с БАХ, при вроден сърдечен дефект. За разлика от па-

циентите с идиопатична БАХ, при които вероятността за остър вазодилатативен белодробен съдов отговор под влияние на калциеви антагонисти възлиза на <10%, при пациентите с БАХ и вроден сърдечен дефект такава вероятност практически не съществува. До момента единственият специфично-ориентиран към БАХ медикамент с доказана ефективност при БАХ, свързана с вродено сърдечно заболяване, е ET_A/ET_B -рецепторният антагонист босентан.¹² Въпреки че това проучване е продължило само 16 седмици, относително кратък период за пациентите със синдром на Айзенменгер, при които естественият ход на болестта е сигнификантно по-протрахиран в сравнение с идиопатичната БАХ, терапията с босентан подобрява физическия капацитет и понижава белодробната съдова резистентност без да влошава кислородната сатурация в системната артериална кръв; сигурността и поносимостта на босентан са сходни с резултатите на други проучвания. Освен това, въпреки че липсват рандомизирани, контролирани проучвания, няколко отворени, неконтролирани проучвания съобщават за повишен физически капацитет и подобрена хемодинамика (включително подобрение на системната артериална кислородна сатурация) при продължителна интравенозна терапия с енопростенол.^{13, 14} Рискът от усложнения при дългосрочна интравенозна терапия с енопростенол, както и рискът за развитие на парадоксален емболизъм, трябва да бъдат внимателно изяснени на пациентите с некоригиран или резидуален конгенитален сърдечен дефект. Необходимо са допълнителни проучвания, които да оценят ефективността на пероралната и инхалационната терапия с простаноиди, а така също и ефективността на фосфодиестеразните инхибитори, като силденафил, при пациенти с БАХ, свързана с вроден сърдечен дефект.

Белодробна артериална хипертония в детска възраст

Персистираща белодробна хипертония на новороденото

Персистиращата белодробна хипертония на новороденото е синдром, характеризиращ се с повишена белодробна съдова резистентност, дясно-ляв шънт и тежка хипоксемия. Заболяването често се свързва с аномалии на белодробния паренхим, включително аспирация на меконииум, пневмония, сепсис, белодробна хипоплазия и алвеоларна капиларна дисплазия. В

някои случаи няма данни за белодробно паренхимно заболяване и етиологията е неизвестна. Въпреки че персистиращата белодробна хипертония на новороденото има мултифакторен произход, природата на подлежащите нарушения, които възпрепятстват адаптацията след раждането, е все още неизвестна. Това не е изненадващо, като се има предвид, че механизмите, отговорни за нормализирането на нивото на белодробната съдова резистентност при раждане, също не са известни.

В белодробната циркулация на възрастния човек взаимодействието между здравите ендотелни и гладкомускулни клетки осигурява баланс между релаксацията и контракцията в полза на релаксацията, поради освобождаването на азотен кислород от ендотела. Все още не е ясно дали неспособността за достигане на нормално ниво на белодробната съдова резистентност при раждане се дължи на недостатъчност на ендотел-зависимата и/или независимата релаксация, на първична структурна аномалия на белодробната съдова гладка мускулатура или на излишък на вазоконстрикторни вещества, като ендотелин или тромбоксан. Има данни за повишено ниво на ендотелин-1 в циркулацията след раждане при тези новородени. Най-вероятно обаче първичната аномалия варира при различните рискови фактори, подобно на различните вариации във формата на БАХ. Основание за приложението на инхалационен азотен кислород, а вероятно и фосфодиестеразен-5-инхибитор, като силденафил, е абсолютната или относителната недостатъчност на ендогенния азотен кислород.

Стратегията за възстановяване на белия дроб чрез високо-честотна вентилация може да бъде особено полезна за повишение на ефективността на инхалационния азотен кислород. Екстракорпоралната мембранна оксигенация подобрява преживяемостта при новородените с рефрактерна хипоксемия, въпреки че може да бъде асоциирана със сигнификантна заболеваемост поради хеморагични, неврологични и други усложнения.

Ефективността на инхалационния азотен кислород също е доказана в мултицентрови, рандомизирани клинични проучвания (напр. подобрена оксигенация и понижение на необходимостта от екстракорпорална мембранна оксигенация). Въпреки значителния напредък в терапията на персистиращата белодробна хипертония на новороденото, заболеваемостта и смъртността остават неприемливо високи – 10–20%.

Белодробна артериална хипертония в детска възраст

Без лечение естественият ход на идиопатичната БАХ при деца е по-неблагоприятен от този при възрастни; терапията обаче подобрява изхода в по-голяма степен, отколкото при възрастни. Поради наличие на ограничени данни при деца с БАХ, терапевтичните решения са екстраполирани от популацията на възрастните индивиди. Изборът на оптимална терапия е комплексен, тъй като няма дефинитивно установено лечение, а някои медикаменти изискват усложнен режим на приложение, специфичен дозов режим, имат странични ефекти и потенциални усложнения. Освен това при прогресия на заболяването терапията трябва да бъде ревизирана въз основа на отношението полза/рискове.

Поради отсъствието на проучвания, които да оценят специфичния клиничен отговор на децата към терапията за БАХ, подобни клинични стратегии са предложени за терапия на БАХ при деца; при отсъствието на официални препоръки тези данни трябва да бъдат прилагани с повишено внимание. Подчертава се, че децата не рядко имат много високо белодробно артериално налягане, но остават във функционален клас II поради отсъствието на деснокамерна недостатъчност в детска възраст. Децата със синкоп или пресинкоп, въпреки функционалния им клас, базиран на нивото на диспнея, трябва да бъдат лекувани агресивно, като терапията трябва да съответства на функционален клас IV. Експертите са единодушни по въпроса, че началната терапия на децата с БАХ, при отсъствие на контраиндикации, е с дигиталис и диуретици, антикоагулация и добавка на кислород. Пациентите, които отговарят на остър вазодилатативен стрес, могат да бъдат лекувани с висока доза калциев антагонист; пациентите без отговор към теста и пациентите от функционален клас III могат да бъдат лекувани с ендотелин-рецепторен антагонист, напр. босентан, фосфодиестеразен инхибитор, напр. силденафил, или инхалационен простаноид, напр. илопрост. При децата с функционален клас III и IV, чийто клиничен статус не се подобрява при терапия с ендотелин-рецепторен антагонист, фосфодиестеразен инхибитор или инхалационен простаноид, може да се има предвид интравенозна терапия с простаноид, напр. епопростенол или трепростинил. Поради различия в метаболитната активност на децата спрямо възрастните, необходими са остри и хронични фармакокинетични проучвания, които да определят оптималната доза при деца. С разработването на нови медикаменти с целеви механизми на действие, комбинираната терапия може да се превърне в атрактивна възмож-

ност за деца, които не отговарят на терапията или влошават клиничното си състояние при монотерапия; клиничните данни към момента са ограничени. На последно място, предсърдната септостомия и белодробната или сърдечно-белодробната трансплантация могат да бъдат взети в съображение при рефрактерна БАХ.

Поради сходната патофизиология при деца и възрастни с различни форми на БАХ, експертите споделят мнението, че заболяването е сходно при деца и възрастни. Повишените знания за фамилната БАХ допълнително подкрепят тази теза. При идиопатична БАХ сигнификантно по-висок процент от децата (до 40%) отговарят на острия вазодилатативен стрес в сравнение с възрастни и колкото по-ниска е възрастта в момента на поставяне на диагнозата, толкова по-голяма е вероятността за проява на остра вазореактивност при вазодилатативен тест. Неконтролирани проучвания съобщават, че дългосрочната терапия с калциев антагонист във висока доза удължава преживяемостта при деца в степен, подобна на тази при възрастни.¹⁵ Въпреки дългосрочната калциева блокада обаче, благоприятните ефекти, наблюдавани при деца с идиопатична БАХ, отговорили на острия вазодилатативен тест, (97% 5-годишна преживяемост), и терапевтичният успех при 10-годишни деца, отговорили на острия вазодилатативен тест, са под 50%.¹⁶ Следователно, деца, които отговарят на острия вазодилатативен тест към момента на поставяне на диагнозата, все още имат сигнификантно повишен риск за неуспех на дългосрочната калциева блокада и се нуждаят от стриктно проследяване. Серийната преоценка на състоянието на пациентите, включваща повторение на острия вазодилатативен тест, е необходима при тези деца за поддържане на оптимален терапевтичен режим.

Отворени, неконтролирани проучвания с интравенозна терапия с епопростенол при деца с идиопатична БАХ показаха стабилно клинично и хемодинамично подобрене за 10-годишен период. Дългосрочната интравенозна терапия с епопростенол също се използва успешно при деца с БАХ, асоциирана с вроден сърдечен дефект, подобрява хемодинамиката и качеството на живот. Данните за терапията с босентан при деца с БАХ остават ограничени. Ретроспективен анализ на 86 деца с идиопатична БАХ или БАХ при вродено сърдечно заболяване показват благоприятни дългосрочни ефекти на терапията с босентан (самостоятелно или в комбинация с интравенозна терапия с епопростенол) върху функционалния капацитет, хемодинамичните параметри и преживяемостта при деца с БАХ. Подгрупов анализ при пациенти с БАХ и вроден сърдечен дефект

също показва клинично и хемодинамично подобрене, подобно на наблюдаваното при синдром на Айзенменгер.

Оценката на сигурността и ефективността, особено при млади пациенти, е проблемна – прецизната оценка на физическия капацитет, дори при достатъчно големи деца, е затруднена. Освен това, поради биологичния вариабилитет на БАХ по отношение на прогресията на болестта, етичските проблеми са по-изразени при деца, отколкото при възрастни, и изискват продължителен период на наблюдение за оценка на общата заболеваемост и смъртност. Въпреки че клиничните изследвания при деца с БАХ са по-затруднени и често се посрещат без ентузиазъм, потенциалната награда от възможността за повлияване на качеството на живот и дългосрочната преживяемост надвишава трудностите в разработването на терапевтични стратегии при деца.

Центрове за белодробна хипертония

БАХ е рядко заболяване с висока смъртност. Поради комплексната природа на заболяването, повечето пациенти трябва да бъдат лекувани в специализирани центрове за терапия на БАХ или в сътрудничество с такива. В тези центрове работят специалисти с опит в терапията и усложненията на белодробната хипертония, медицински сестри, специално подготвени за терапията на пациенти с БАХ, и изследователи, провеждащи клинични проучвания. Мултидисциплинарни програми включват съвместния опит на кардиолози и пулмолози, ревматолози, хепатолози, специалисти по инфекциозни болести, инфекционисти, хематолози, специалисти в областта на трансплантацията, психолози и социални работници.

По материали на
ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on
Pulmonary Hypertension
A Report of the American College of Cardiology
Foundation Task Force on Expert Consensus Documents
and the American Heart Association
*Developed in Collaboration With the American College
of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc. and the
Pulmonary Hypertension Association*

Литература

1. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1997; 134:44–54.
2. Sablotzki A, Czeslick E, Gruenig E, et al. First experiences with the stable prostacyclin analog iloprost in the evaluation of heart transplant candidates with increased pulmonary vascular resistance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125:960–2.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.