

RITKA VAGY GYAKORI BETEGSÉG A PULMONALIS HYPERTONIA?

Dr. Karlócai Kristóf

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: *A pulmonalis hypertonia (PH) diagnosztikája, osztályozása jól meghatározott kritériumokhoz kötött. Bár a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) ritka betegség, a pulmonalis hypertonia teljes populációja egyáltalán nem kicsi, így a differenciáldiagnosztika a mindennapi belgyógyászati ellátásnak is része. A betegek részletes kivizsgálása, gondozása, speciális pulmonalis hypertonia centrumokhoz kötött. A korszerű kombinált kezeléseknek köszönhetően a túlélési adatok az utóbbi évtizedekben gyökeres javulást mutatnak.*

Kulcsszavak: *pulmonalis hypertonia, pulmonalis artériás hypertonia, krónikus tromboembóliás pulmonalis hypertonia, szívelégtelenség*

Karlócai K: IS PULMONARY HYPERTENSION A RARE OR COMMON DISEASE?

SUMMARY: *The diagnosis and the classification of pulmonary hypertension (PH) are based on well-defined criteria. Although pulmonary arterial hypertension is a rare disease, the total population of pulmonary hypertension is not so small, so PH evaluation became part of everyday internal medicine care. Detailed tests and care of patients are dedicated to special pulmonary hypertension centres. Thanks to modern combined treatments, survival data have shown a radical improvement in recent decades.*

Keywords: *pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, heart failure*

Magy Belorv Arch 2023; 76: 101–106.

Pulmonalis hypertóniának (PH) azt nevezzük, amikor a kis vérkörben az átlagnyomás 20 Hgmm-nél magasabb. A pulmonalis átlagnyomás becsülhető szívultrahanggal, de pontos mérés csak nyugalmi jobbszívfékatéterezés útján lehetséges. A jobb szívfékatéterezése invazív vizsgálat, ezért csak megfelelő indikáció esetén szabad elvégezni. Az indikációhoz tehát pozitív noninvazív vizsgálati eredményekre van szükség. Elsősorban a szívultrahang, de az EKG, a mellkasröntgen, a légzésfunkció, a mellkas-CT, az angiográfia, a tüdő perfúziós vizsgálata is alkalmas arra, hogy a pul-

monalis hypertonia valószínűségét meghatározza. A noninvazív vizsgálatok sem történnek meg ok nélkül, ehhez erős pulmonalis hypertonia gyanújelek szükségesek. Ilyen gyanújel a más okkal nem magyarázható terheléssel légszomj, a syncope, vagy egyéb ok miatt elvégzett vizsgálatok erre utaló jelei. Ha pulmonalis hypertóniát vélelmezzünk, a következő lépésben meg kell határozni, hogy milyen alapterbetegség, vagy milyen társbetegség áll a háttérben. Ennek alapján 5 fő csoportba lehet besorolni a különböző típusú pulmonalis hypertóniákat (*1. ábra*):

Rövidítések: AP – arteria pulmonalis

BK – bal kamra

HD – hemodialízis

PAWP – pulmonalis éknyomás, okklúziós nyomás (pulmonary arterial wedge pressure)

PCH – pulmonalis kapilláris haemangiomas

PH – pulmonalis hypertonia

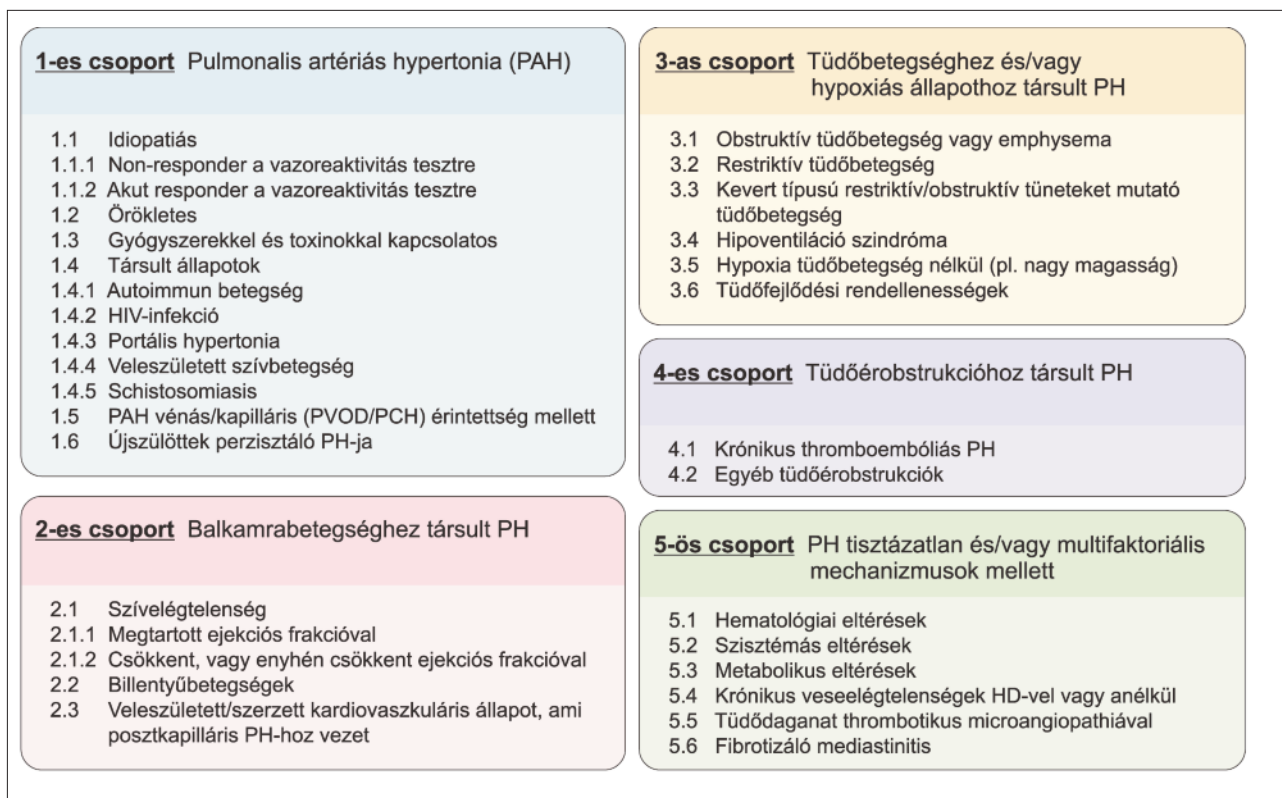
PVOD – pulmonalis venoocclusiv betegség

PVR – pulmonalis vascularis rezisztencia

VP – vena pulmonalis

WHO – egészségügyi világszervezet (World Health Organization)

WU – érellenállás egysége (Wood Unit)



1. ábra. A pulmonalis hypertoniák felosztása

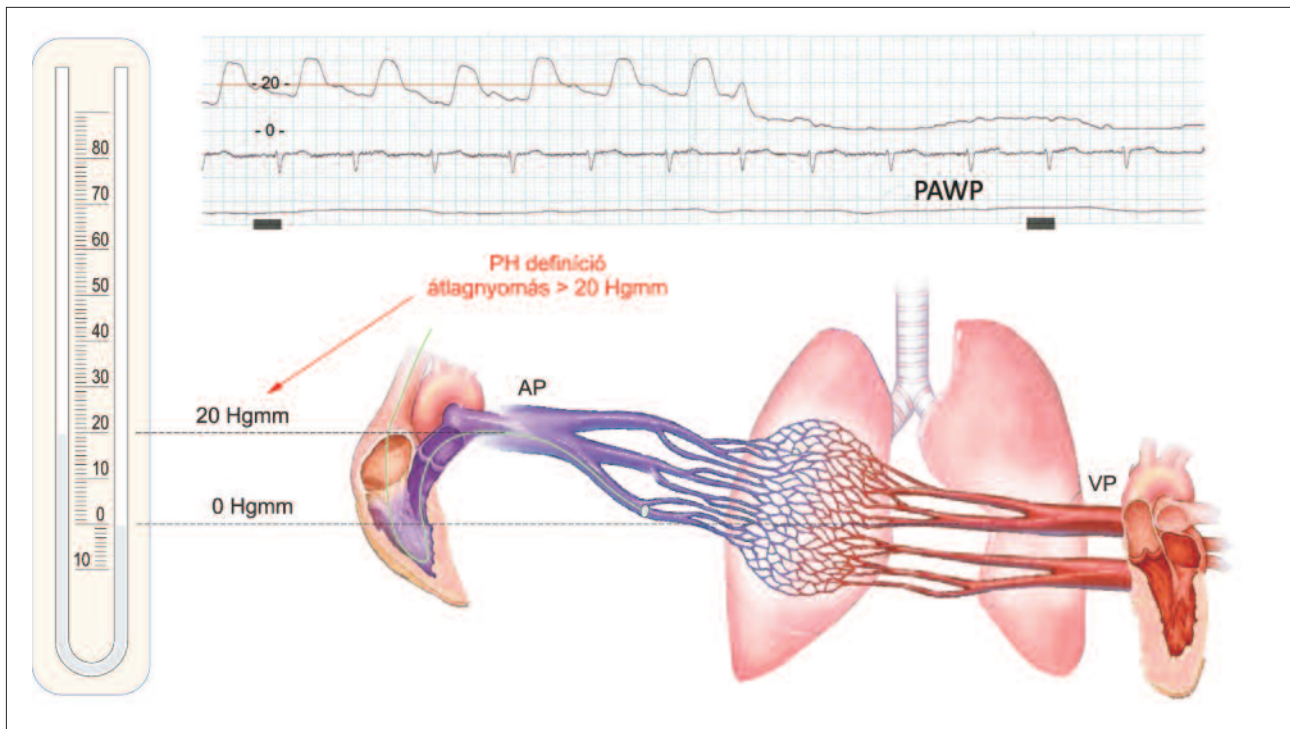
1. pulmonalis artériás hypertonia (PAH),
2. bal kamra betegséghez társuló pulmonalis hypertonia,
3. tüdőbetegséghez és/vagy hypoxiához társuló pulmonalis hypertonia,
4. tüdőér-obstrukcióhoz társuló pulmonalis hypertonia,
5. tisztázatlan és multifaktoriális mechanizmusokkal járó pulmonalis hypertonia.

Az 1. csoportnak vannak alcsoportjai. Ilyen a vazoreaktív típusú pulmonalis hypertonia, az örökletes, familiáris típusú PAH, bizonyos gyógyszerek és toxinok által indukált pulmonalis artériás hypertonia, autoimmun betegségek, elsősorban a scleroderma miatt létrejött pulmonalis artériás hypertonia, HIV fertőzés, végstádiumú májcirrhosisban kialakult portális hypertoniához társuló PAH, bizonyos veleszületett szívbetegségek, a tüdő vénák speciális betegségei és újszülöttek perzisztáló pulmonalis artériás hypertóniája.

A PAH patomechanizmusa

Egészséges embereknél a tüdő artériás és vénás hálózata között a transpulmonalis nyomásgradiens 7–10 Hgmm, amit a tüdő vaszkuláris ellenállása okoz (2. ábra). Ha a tüdő kapilláris rendszerében arteriopathia alakul ki, az arteriolák fala megvastagszik. A folya-

matban az ér mindhárom rétege részt vesz. A megvastagodott falú tüdőarteriolák a kóros folyamat során az ér melletti tüdő területére is hálózatos beoltosulást mutatnak, amit plexiform lézióknak nevezünk. A pulmonalis artériás hypertonia szövettani képére ezek jellegzetesek. Az érfal megvastagodásának következménye a tüdő vaszkuláris ellenállásának jelentős növekedése. A folyamat általában fokozatosan alakul ki. A növekvő érellenállást a jobb kamra egy darabig le tudja győzni. Két mechanizmus egymással párhuzamosan működik: jobb kamrai dilatáció és hypertrophia. Mindkettő a jobb kamra munkavégzését növelheti. A következmény jelentősen megnövekedett pulmonalis artériás nyomás lesz. A folyamat sem a tüdőkapillárisokat, sem a tüdővénaikat nem érinti. A transpulmonalis nyomásgradiens igen magas lesz. Az így kialakult eltéréseket első csoportbeli pulmonalis hypertóniának, pulmonalis artériás hypertóniának hívjuk (3. ábra). Ilyenkor a 20 Hgmm fölötti pulmonalis átlagnyomáshoz magas (>2 WU) vaszkuláris ellenállás társul alacsony (<15 Hgmm) pulmonalis kapilláris nyomással. Az 1. csoportba sorolás gyakorlati célokat szolgál: ide azok a betegségek tartoznak, amiket speciális pulmonalis vazodilatátor szerekkel kezelni lehet. Az alcsoportokra is külön-külön magas szintű evidenciákkal rendelkezünk. A friss klinikai vizsgálatoknak megfelelően a besorolás az 5-6 évente megrendezett WHO-konferenciákon kis mértékben módosulni szokott.



2. ábra. A kis vércőri keringés invazív diagnosztikája

Balra a jobb szívfél, kékeslila színnel a pulmonalis artériás rendszer, piros színnel jobbra a tüdő vénás rendszer és jobbra a bal szívfél. Az ábra tetején a pulmonalis katéteres nyomásgörbe látszik az arteria pulmonalis nyomásgörbével, majd a ballonos okklúzió után az éknyomás görbével

A pre- és posztkapilláris nyomás invazív mérése

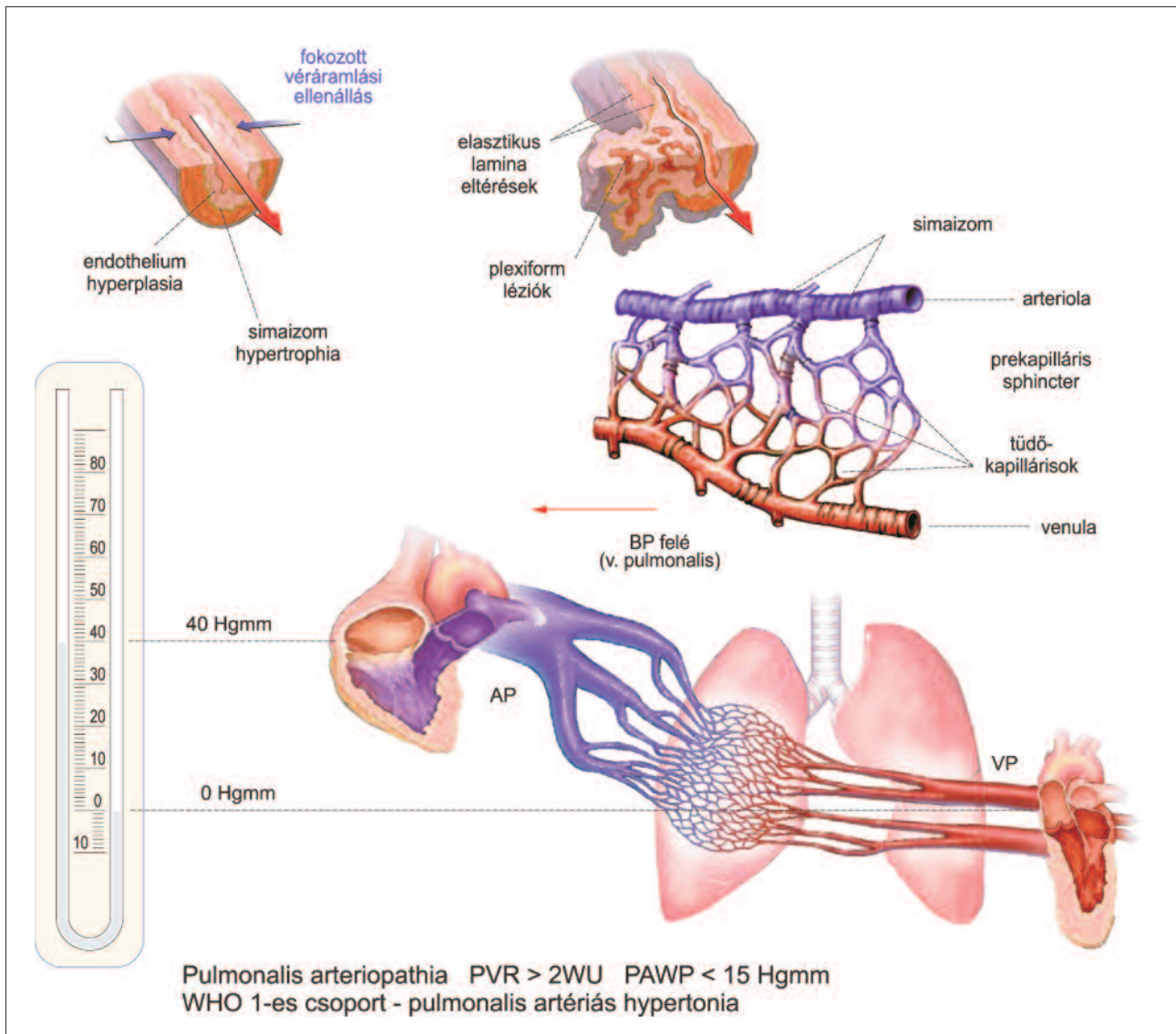
Ugyanaz a katéter, amit centrális vénás behatolásból a jobb pitvaron és jobb kamrán keresztül az arteria pulmonalisba juttatunk, alkalmas arra is, hogy a tüdő vénás nyomását mutassa. Ehhez éknyomást vagy okklúziós nyomást kell mérnünk. A mérés a katéter végére szerelt ballon kb. fél perces felfújásával történik a pulmonalis artériás rendszerben megfelelően előretolt pozícióban. A felfújás idején a katéter vége már nem a pulmonalis artériás nyomást méri, hanem a sokkal alacsonyabb vénás, kapilláris nyomást. A többlumenű katéter alkalmas termodilúciós elven perctérfogat mérésére is. A perctérfogatra a vaszkuláris ellenállás kiszámításához van szükség.

Posztkapilláris PH

Ettől az egyes csoporttól gyökeresen különbözik a 2. csoportú pulmonalis hipertonia patomechanizmusa. A balkamra-betegségek közös végpontja a szívelégtelenség. Ilyenkor először a bal kamra pumpafunkciója sérül. A háttérben az akut szívinfarktustól kezdve a különféle billentyűbetegségeken keresztül az elsődleges szívizombetegségek is állhatnak. A szívelégtelenség legkorábbi hemodinamikai jele a bal kamra végdiasztolés nyomásának emelkedése. Ezzel együtt jár a

bal pitvari nyomásemelkedés és a tüdővénák nyomásának emelkedése is. Ha ez a folyamat akutan következik be, akkor a jobb kamra adaptációja még nem tud kialakulni. A vénás nyomás emelkedése a transpulmonalis gradiens radikális csökkenésével jár. A drámai klinikai kép az akut balkamra-elégtelenség vagy tüdőoedema. Ha a szívelégtelenség fokozatosan fejlődik ki, vagy akut esetben a beteg a kisszámú túlélő közé tartozik, a jobb kamra tudja kompenzálni a balkamra funkciókiesését. Az 1. csoporthoz hasonlóan jobb kamra hypertrophia és dilatáció révén az arteria pulmonalis nyomását meg tudja növelni. Így a transpulmonalis gradiens helyrejön, de azon az áron, hogy mind a vénás, mind az artériás oldalon a nyomások magasabbak. Ezt az állapotot posztkapilláris pulmonalis hypertóniának hívjuk. Ilyenkor a 20 fölötti pulmonalis átlagnomáshoz magas, 15 fölötti kapilláris nyomás tartozik, de a tüdő vaszkuláris ellenállása normális, 2 WU alatti (4. ábra).

A kezelési lehetőségek gyökeresen különböznek az 1. csoporttól. Ha ezek a betegek pulmonalis vazodilatátor szereket kapnának, épp a kompenzációt veszítene el és a hemodinamikai változások a szívelégtelenség fokozását okoznák. És valóban, az 1. csoportra jóváhagyott pulmonalis vazodilatátor szerekekkel a 2. csoport betegein elvégzett klinikai vizsgálatok sorra kedvezőtlen eredményűek. Ennek megfelelően alkalmazásuk nem javasolt, kontraindikált. Létezik kombinált



3. ábra. Prekapilláris pulmonalis hypertonia sémája

Az ábra tetején a vaszkuláris ellenállás növekedését okozó arteriopathia és a plexiform léziók sémája

poszt- és prekapilláris pulmonalis hypertonia, amikor a magas tüdővéna nyomáshoz magas vaszkuláris ellenállás társul. Ez átmeneti csoportot jelent az 1. és a 2. csoport között. Legfeljebb ezekben a betegekben jöhet szóba óvatos gyógyszeres vazodilatáció.

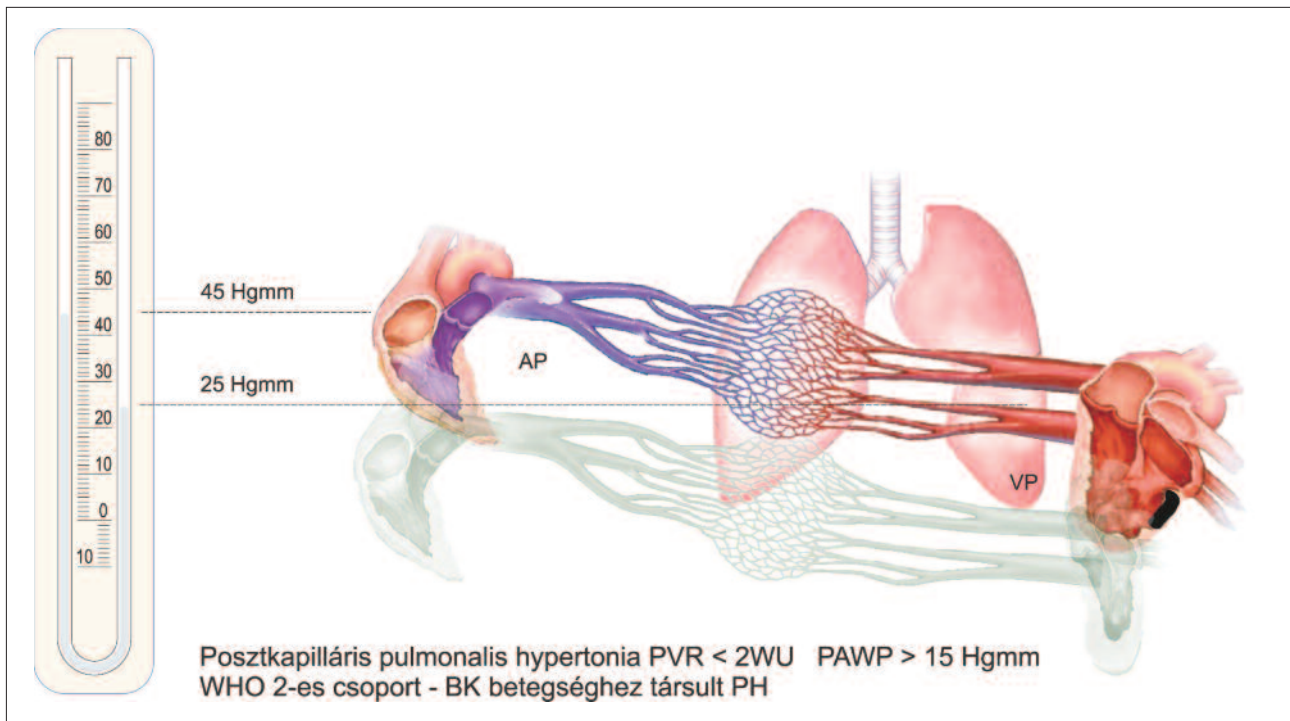
Krónikus tüdőbetegséghez, illetve hypoxiához társuló PH

A 3. csoportba a tüdőbetegek és hypoxiás állapotok tartoznak. Ilyenkor tüdőarteriopathia nincs, de jelentős vaszkuláris destrukció áll fenn, illetve hypoxiás vazokonstriktió. A pulmonalis vazodilatációt előidéző szerekkel a hypoxaemia fokozódása volt igazolható, tehát ezek alapesetben a 3. csoportú betegeknél ugyancsak

kontraindikáltak. Ritka kivételt azok jelentenek, akiknek a másodlagos arteriopathia extrém súlyos.

Krónikus tromboembóliás PH

A 4. csoportú betegeknél a patomechanizmus elsődlegesen a különböző méretű tüdőartériákban kialakult krónikus trombotikus folyamat, amit másodlagos vazokonstriktió is kísérhet. A mechanikus folyamatra a pulmonalis vazodilatátor kezelések nem hatnak. De másodlagosan, a tromboembóliás folyamat hosszú fennállása esetén az 1. csoporthoz hasonló artériás eltérések alakulnak ki. Annyira, hogy a szövettani képen nem is mindig lehet az 1. és a 4. csoportot egymástól elkülöníteni. Gyógyszeres vazodilatátor kezelés akkor jön szó-



4. ábra. Posztkapilláris pulmonalis hypertonia sémája

Mind a vénás, mind az artériás nyomások emelkedtek, a transpulmonalis nyomáskülönbség normális

ba, ha sem műtéti, sem katéteres terápia nem lehetséges, illetve a műtét előtti időszakban speciális szempontok alapján szükséges lehet a kezelés.

Az 5. csoportra nincsenek kidolgozott szabályok, ide tisztázatlan etiológiájú és tisztázatlan lefolyású pulmonalis hypertoniás betegek tartoznak. A terápiás döntéseket egyedileg kell meghozni.

A PAH incidenciája, prevalenciája

A pulmonalis hypertonia prevalenciájáról egyre több adattal rendelkezünk. A statisztikai adatgyűjtés homlokterében az 1. PAH csoport áll, érthető okokból, ugyanis ezeket a betegeket tudjuk hatékonyan kezelni. Adatbázisok és surveillance adatokból leszűrt számítások alapján az európai népességben a PAH incidenciája 6/1 millió/év, a prevalenciája 48–55/1 millió. A túlélési adatok az utóbbi 40 év alatt jelentősen változtak. A korszerű, kombinációs kezelés hatása jól lemérhető az egyéves túlélés számain: 1985-ben ez 68% volt, 2002-ben 82,9%, 2006-ban 91%. Hasonló tendencia figyelhető meg a hároméves túlélési adatoknál: 48%, 58,2%, 85%. A mai helyzet alapján a PAH betegek fele a korábbi 2,8 év helyett megéri a 7 évet.

Az egyes csoportokat tekintve a legtöbb pulmonalis hypertoniás beteg a 2. csoportba tartozik, szívelégtelenség alapbetegséggel. A szívelégtelenség népbetegség. Következő leggyakoribb csoport a krónikus légzőszervi betegek, ez ugyancsak jelentős tömegeket érint.

A másik három csoport egyaránt ritka. Összességében, az öt csoportot együtt vizsgálva a 2022-es ESC/ERS guideline szerint a pulmonalis hypertonia prevalenciája a lakosság 1 százalékát éri. Így tehát egyáltalán nem ritka betegség, sőt, a mindennapi háziorvosi, belgyógyászati rutinban nagy eséllyel várható, hogy a praxisban pulmonalis hypertoniás betegekkel is találkozunk.

A PAH kezelési lehetőségei

Specifikus pulmonalis vazodilatátor kezelések tehát az 1. a PAH csoportra állnak rendelkezésre. A szereket hatásmechanizmus alapján három fő csoportra oszthatjuk. Az első az endotelin úton ható endotelinreceptor-gátlók. Ezek az endotelin vazokonstriktós és proliferatív hatását gátolják. Jól tolerálható orális készítmények formájában állnak rendelkezésre. A következő csoport a nitrogén-monoxid – sGC – cGMP útvonalon ható közvetlen vazodilatációs és antiproliferatív hatású szerek. Ugyancsak orális készítmények, jól tolerálhatók. Az előző, endotelinreceptor-gátló készítményekkel kombinálhatók. A kombinációs kezelés az utóbbi időben előtérbe került, a reverz remodellálódás, a hosszú távú túlélés, jobbszívfél-elégtelenség megakadályozása szempontjából pozitív hatással rendelkező adagolási mód miatt. A harmadik terápiás csoportba a prosztaciklin készítmények tartoznak. Ezek, a már a 60-as években is ismert természetes anyagok igen erős,

de nagyon rövid felezési idejű vazodilatációs hatással rendelkeznek. Tartós parenteralis alkalmazással lehet őket használni. Ugyanebbe a csoportba tartoznak az IP-receptor-agonista készítmények. Ezek orálisan adhatók, de a klinikai eredményesség szempontjából a parenteralisan használt prosztaciklinekhez képest kevésbé hatékony készítmények.

A sebészi kezelési lehetőségek az 1. és a 4. csoportra állnak rendelkezésre. A 4. csoportban a szervült és az endothellel összenőtt egykori centrális elhelyezkedésű thrombusok sebészi eltávolítása, a pulmonalis endarterectomia egy lehetséges megoldás. A perifériás

típusú betegségben katéteres intervenció, ballonos angioplasztika végzése lehetséges. Az egyéb terápiára nem reagáló 1. és 4. csoportú betegeknél a tüdőtranszplantáció lehet megoldás.

Irodalom

1. **Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM és mtsai, ESC/ERS Scientific Document Group:** 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2022; **43**: 3618-3731.

Levelezési cím: Dr. Karlócai Kristóf
Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika
1083 Budapest, Tömő u. 25–29.
e-mail: kristof@karlocai.hu