

Pulmonoloogia

ÜLEVADE PULMONAALHÜPERTENSIOONI ERINEVATE VORMIDE RAVI VÕIMALUSTEST

Pulmonaalhüpertensiooni (PH) iseloomustab vererõhu tõus kopsuvereringes. PH on komplikatsiooniks erinevate südame- ja kopsuhaiguste puhul, kuid võib tekkida ka mittekardiopulmonaalsete haigusseisundite korral. PH tekkimine, sõltumata algpõhjuseks olevast haigusest, on alati raske prognoosi näitajaks (4). Erinevate haiguste puhul on PH patogenees ja hemodünaamiline seisund erinev, sellest lähtuvalt erineb ka ravi.

Artikli eesmärk on anda ülevaade nüüdisaegsetest seisukohtadest PH käsitlemisel ja põhjalikumalt tutvustada vasaku südamepoole haigustest tingitud PH ravivõimalusi, mis on igapäevases kliinilises praktikas kõige sagedamini esinev PH vorm.

Pulmonaalhüpertensioon on hemodünaamiline ja patofüsioloogiline seisund, mille puhul parema südamepoole kateteriseerimisel mõõdetud keskmine rõhk kopsuarteris (*pulmonary arterial pressure* (PAP) *mean*) rahulolekus on 25 mm Hg või rohkem (1). Enne PH ravi alustamist on oluline haiguse täpne diagnoos, kuna ühele PH vormile kasutoov ravi võib osutuda teiste PH vormide puhul kahjuvõivaks. Patofüsioloogilistest, prognostilistest ja ravi iseärasustest lähtudes on PH klassifitseeritud viide põhilisse rühma (1).

1. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon.
2. Pulmonaalhüpertensioon, mis on põhjustatud vasaku vatsakese haigusest.
3. Pulmonaalhüpertensioon, mis on põhjustatud kopsuhaigustest ja/või hüpoksiast.
4. Krooniline trombembooliline pulmonaalne hüpertensioon.
5. Pulmonaalhüpertensioon, mille on esile kutsunud erinevad ebaselged ja/või mitmetegurilised põhjused.

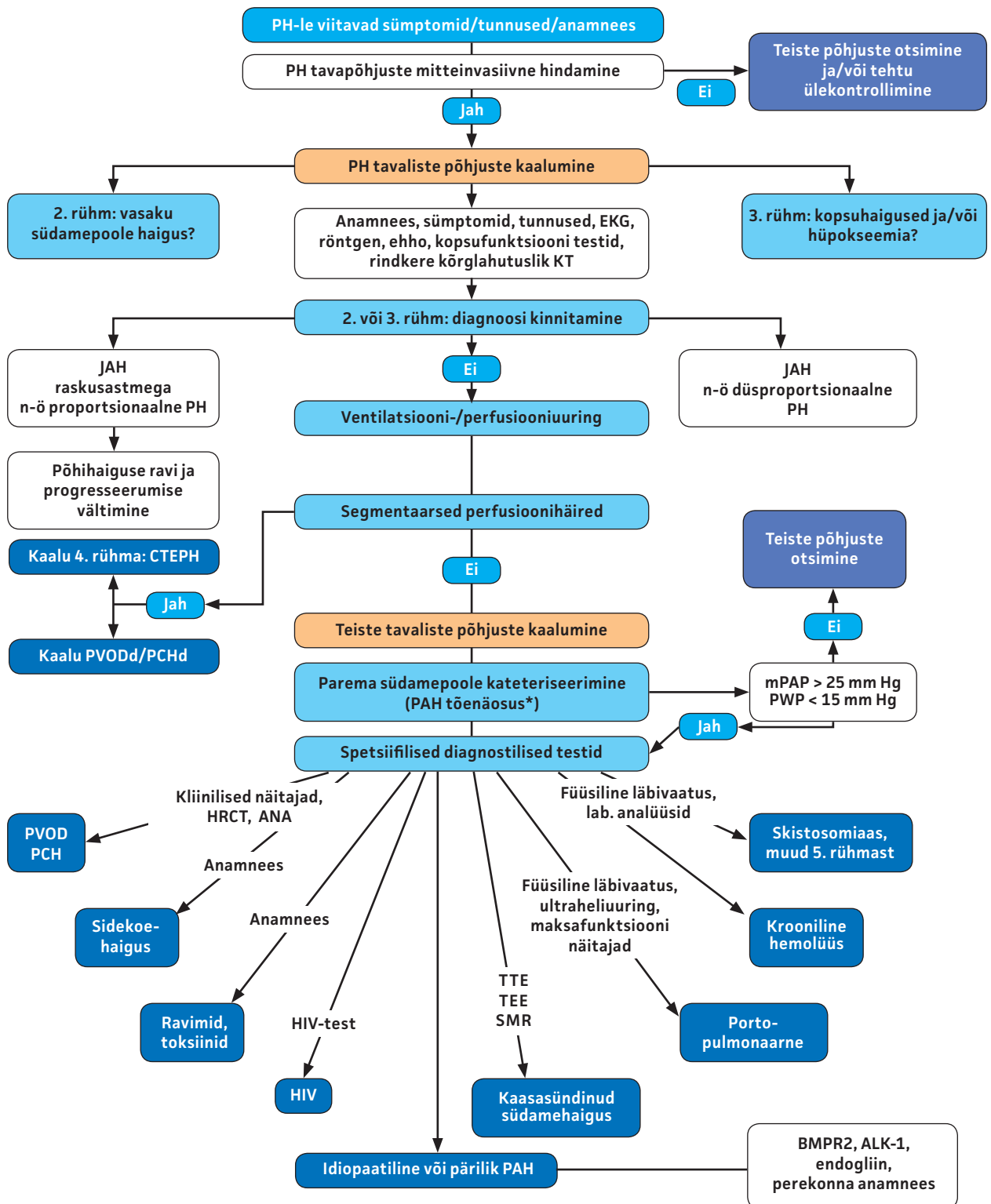
Hemodünaamiliste näitajate alusel eristatakse prekapillaarset ja postkapillaarset PH vormi (1). Kõige olulisem vorme eristav tegur on vasakpoolsete südameõõnte täitumisrõhkude väärtus. Prekapillaarse PH puhul on vasakpoolsete südameõõnte täitumisrõhud normaalsed, s.t et invasiivselt mõõdetud kopsuarteri kinnikiilumisrõhk (*pulmonary capillary wedge pressure* (PCWP)) on ≤ 15 mm Hg, PAP *mean* ≥ 25 mm Hg. Prekapillaarne PH esineb pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH), kopsuhaiguste põhjustatud PH ja kroonilise trombemboolilise PH puhul. Postkapillaarse PH korral on vasakpoolsete südameõõnte täitumisrõhud tõusnud, PCWP ≥ 15 mm Hg, PAP *mean* ≥ 25 mm Hg. Postkapillaarne PH esineb vasaku südamepoole haiguste korral.

Igapäevases praktikas kasutatakse rõhu hindamiseks kopsuarteris ehk kardioograafiat, kus hinnatakse trikuspidaalregurgitatsiooni kiiruse alusel määratud maksimaalset süstoolset rõhku kopsuarteris. Trikuspidaalregurgitatsiooni kiiruse juures $> 2,8$ m/s või kaudsete PH-le viitavate tunnuste olemasolu korral ehk kardiograafial tuleks hinnata sümptomite ja kliinilise pildi alusel patsiendi riski PHga kulgeva haiguse olemasolu suhtes (1). Edasine patsiendi käsitlus peaks toimuma ravijuhendi alusel, mis on lisatud joonisel 1. 90% PH-juhtudest on põhjustatud kopsuhaigustest ja vasaku vatsakese haigusest (4). Teades patsiendi kliinilist pilti, riskitegureid, tehtud tavauuringuid piisab enamikul juhtudel ehk kardiograafilise uuringu käigus saadud infost esilekutsuva haiguse diagnoosimiseks ja ravitaktika planeerimiseks. Kui (umbes 10% juhtudel) jääb tavapäraste uuringutega PH põhjus ebaselgeks või on PAH või krooni-

lise trombemboolilise PH kahtlus, tuleb haige suunata keskusesse, kus tehakse täpsemad diagnostilised protseduurid ja parempoolsete südameõõnte kateteriseerimine hemodünaamiliste muutuste hindamiseks ja vasoreaktiivsustest. Eestis on sellised keskused TÜ Kliinikumis ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglas.

1. rühma kuuluv PAH on harvhaigus, mille esinemissagedust hinnatakse 15–50 juhtu 1 miljoni inimese kohta, Eestis on praegu PH andmebaasi alusel 36 PAH-haiget ja praeguse seisuga ei ole andmebaasi lisatud kongeniaalsete rikete foonil kujunenud PAHga patsiente. PAH-haigetel tekib distaalsetes kopsuveresoontes endoteeli funktsioonihäire tagajärjel tasakaalustamatus endoteeli toodetud vasodilataatorite – lämmastikoksiidi ja prostatsükliini – ning vasokonstriktorite – endoteeliin-1 ja tromboksaani – vahel. Tulemuseks on väikeste kopsuveresoonte konstriktioon, kopsuveresoonte remodelleerumine, silelihasrakkude ja fibroplastide proliferatsioon ja mikrotrombide teke. PAH tekkimine võib olla idiopaatiline, pärilik, põhjustatuna geenide mutatsioonidest või seotud teatud PAH teket soodustavate haiguste, seisundite ja ravimitega (nt sidekoehaigused, HIV-infektsioon, portaalhüpertensioon, kaasasündinud südamerikked).

PAH on välistamisdiagnoos, rõhuasetus on võimalike sagedamini esinevate PHd põhjustavate haigusseisundite välistamisel. Täpse diagnoosi kinnitamine ja ravi toimub eksperdikeskustes. Diagnoos põhineb parempoolsete südameõõnte kateteriseerimise tulemustel (vt diagnoosimise algoritmi joonisel 1). Perekondliku, idiopaatilise ja ravimitest põhjustatud PAH vormide korral on vajalik vasoreaktiivsuse testi tegemine. Positiivse tulemussega testi korral peaks lühitoimelise vasodilataatori manustamisel (enim kasutatakse inhaleeritavat lämmas-



ALK1 – aktiiviini retseptori sarnane kinnas, ANA – tuumavastased antikehad, BMPR2 – luu morfogeneetilise valgu 2. tüüpi retseptor, CMR – südame magnetresonantsuuring, CTEPH – krooniline tromboembooliline pulmonaahüpertensioon, HIV – inimese immuunpuudulikkuse viirus, HRCT – peeneraldusvõimega kompuutertomograafia, KT – kompuutertomograafia, mPAP – keskmine vererõhk kopsuarteris, PAH – pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, PCH – pulmonaalne kapillaarne hemangiomatoos, PH – pulmonaahüpertensioon, PVOD – pulmonaalne venooklusiivne haigus, PWP – kopsuarteri kinnikiilumise rõhk, RHC – parema südamepoole kateteriseerimine, TTE – transtorakaalne ehhokardiograafia, TEE – söögitorukaudne ehhokardiograafia

Joonis 1. Pulmonaahüpertensiooni diagnostika algoritm.

tikoksiidi) keskmine kopsurõhk langema 10 mm Hg ja vähemalt kuni 40 mm Hg-ni. Testi abil selgitatakse haiged, kes alluvad ravile kaltsiumiantagonistidega ja samuti on nende haigete prognoos soodsam. Ülejäänud patsiendid kuuluvad ravile PAH-spetsiifiliste ravimitega, millel on lisaks kopsuarterite dilatatsiooni soodustamisele ka erinevate toime mehhanismide kaudu antiproliferaatiivne ja antitrombootiline toime.

PAH on PH vorm, mille puhul on ravimiuuringute alusel tõestatud erinevate PAH-spetsiifiliste vasodilateerivate ja antiproliferaatiivsete ravimite efektiivsus. Eestis on saadaval antiproliferaatiivsetest preparaatidest fosfodieraas-5-inhihiitor (PDE-5) sildenafil (Eestis 100% soodustusega Revatio nime all), endoteeli retseptorite antagonistid (Eestis 100% soodustusega saadaval Bosentan, Ambrisentan) ja prostaglandiinid (Eestis olemas inhaleeritav iloprost). Parenteraalselt püsiraviks kasutatavad preparaadid, mis on näidustatud New Yorgi südamearstide assotsiatsiooni NYHA klassifikatsiooni III ja IV klassi kuuluvatele patsientidele, on mõlemad, nii eprostenoool veenisiseks manustamiseks ja trepostiniil naha alla süstimiseks kahjuks ilma haigekassa soodustusega. Kaugelearenenud vormide puhul kasutatakse kopsude transplantatsiooni, mida Eestis tehakse TÜ Kliinikumis. PAH ravis on tõestatud, et haiguse varajases staadiumis alustatud ja ravieesmärkide mittesaavutamiseks kasutatud kombineeritud ravi parandab PAH-haigete elukvaliteeti, elulemust ja vähendab kopsude siirdamise vajadust (1).

4. rühma kuulub krooniline trombembooliline PH, mida iseloomustab elastsete kopsuarterite krooniline obstruktsioon, mis on põhjustatud organiseerunud trombimassidest ning millega kaasneb lisaks kopsude veresoontes PAH-sarnane remodelleerumise protsess ja pulmonaalse hüpertensiooni kujunemine. Kroonilise trombemboolilise pulmonaalhüpertensioo-

niga patsientide valikravimeetodiks on lisaks eluaegsele püsiantikoagulantravile kopsuarterite endarterektomia (PEA), mis võib olla haiget tervendav operatsioon, mille tagajärjel kopsurõhk võib täielikult normaliseeruda (1). Operatsioon on keerukas ja seda tehakse vastavates eksperdikeskustes. Eesti patsiente on opereeritud Viinis, Helsingis ja on alustatud Soome kolleegide abil operatsioonide tegemist ka TÜ Kliinikumis. Kõik kroonilise trombemboolilise PHga patsiendid tuleb saata konsiiliumile PEAd teostavasse keskusesse, kus hinnatakse nende sobivust operatiivseks raviks.

Juhul kui patsient hinnatakse konsiiliumi korras operatiivseks raviks ebasobivaks kas trombide asetuse tõttu liiga distaalsetes väikestes veresoontes või kaasuvate haiguste tõttu, on patsientidele osutunud ravimiuuringute alusel tõhusaks medikamentoosne ravi riotsiguaadiga, mida sellisel juhul kompenseerib haigekassa 100%. Riotsiguaat on näidustatud ka postoperatiivselt patsientidel, kelle kopsurõhk täielikult ei normaliseeru (1). Riotsiguaat on lahustuva guanülaattsüklaasi (sGC) stimulaator, mis soodustab tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) sünteesi, mis mõjutab veresoonte toonust, proliferatsiooni, fibroosi ja põletikku.

3. rühma kuuluvad kopsuhaigusest ja hüpokseemiast põhjustatud PH vormid ei ole tavapärastel seotud raske PHga. Raske raskusastme PH leidmise korral nendel patsientidel tuleks kindlasti välistada võimalikud kaasuvad pulmonaalhüpertensiooni põhjustavad haigused. Praegusel ajal ei ole leitud tõendus põhjustavast PAH-spetsiifilist ravi selle rühma patsientidele. Haiged, kellel kopsuhaigusega kaasneb raske PH, tuleks suunata PH-keskustesse täpsema diagnostika läbiviimiseks ja raviplaani koostamiseks, võimaluse korral registritesse või ravimiuuringutesse kaasamiseks.

2. rühma kuuluvad pulmonaalhüpertensiooni vormid, mis on põhjustatud haigustest, mis kahjustavad vasakut vatsakest: kõrgvererõhktõbi,

südame isheemiatõbi, klapirikked jt. Vasaku vatsakese haigus on kõige sagedasemaks pulmonaalhüpertensiooni põhjuseks, moodustades 80% kõikidest PH-juhtudest (4). Vaatamata viimastel aastakümnetel tehtud edusammudele PH ravis on vasaku südamepoole haigusest tingitud PH diagnostikas ja ravis palju küsitavusi.

PH võib kujuneda nii vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni halvenemisega südamepuudulikkuse haigetel, diastoolse ehk vasaku vatsakese säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse haigetel või klapiriketega haigetel. Rõhu tõus kopsuarterites võib olla passiivne, tingituna vedeliku mahu ülekoormusest, kopsude venoosest paisust ja vasaku koja täitumisrõhkude tõusust. Sellisel juhul on rõhu tõus kopsuarterites seotud ainult vasakpoolsete südameõõnte täitumisrõhkude tõusuga ja diureetilise ravi, tavapäraste südamepuudulikkuse ravimeetodite ja klapiriketete korrigeerimise tagajärjel saavutatakse enamasti ka kopsurõhu langemine või normaliseerumine.

PAH-spetsiifiliste ravimite kasutamine on sellisel juhul vastunäidustatud ja võib olla ohtlik, kuna kopsuveresoonte vasodilateeriva toime tõttu suureneb kopsuvereringe läbilaskvus, mis võib põhjustada kopsuturset. Kõrgenenud täitumisrõhkude pikaajalisel püsimisel hakkab kujunema kopsude veresoontes remodelleerumine. Kujuneb segatüüpi pulmonaalhüpertensioon, kus on kombineeritud nii postkapillaarne kui ka prekapillaarne komponent. Erinevalt PAHst tekivad remodelleeruvad muutused ka kopsuveenides ja alveoolides. Kombineeritud post- ja prekapillaarset PHd iseloomustab invasiivsel uuringul määratud diastoolne pulmonaalne gradient > 7 mm Hg, mis on diastoolse kopsuarterirõhu ja kopsuarterite kinnikiilumisrõhu vahe. Prekapillaarse komponendi lisandumine ei ole alati proportsionaalses seoses vasaku vatsakese haiguse raskusega ning see teeb

haiguse diferentsiaaldiagnoosi tihti keeruliseks. Vasaku vatsakese patoloogiaga patsiendid, kellel kujuneb kombineeritud PH hemodünaamika, on kõige raskema prognoosiga ja nende ravitaktika kõige suurema küsitavusega. Lootused, et PAH-spetsiifilised ravimid toimivad sellesse rühma kuuluvatele PH-haigetele niisama efektiivselt, ei ole andnud uuringutel oodatud tulemusi.

Alljärgnevalt on lisatud ülevaade sellest, missugune info on teada uuringute kohta erinevatesse klassidesse kuuluvate PAH-spetsiifiliste ravimitega.

1. Prostaglandiindega on tehtud üks suurema uuritavate arvuga uuring epoprostenooliga. (*First study*). Uuringus osales 471 halvenenud süstoolse funktsiooniga patsienti (väljutusfraktsioon < 25% ja NYHA III või IV klass), kellel tavaravile epoprostenooli lisamine parandas küll hemodünaamika näitajaid, kuid ravimi kasutamine oli seotud suremuse kasvuga. Uuring ei näidanud elukvaliteedi paranemist ega 6 minuti käimistestil läbitud vahemaa pikenemist (3).
2. Endoteliini retseptorite blokaatoritega tehtud ravimiuuringud on siiani samuti näidanud, et esialgsete hemodünaamikanäitajate paranemisele vaatamata ilmnes uuringutes südamepuudulikkuse nähtude süvenemine, elukvaliteedi halvenemine, maksafunktsiooni näitajate halvenemine (3, 1).
3. PDE-5 inhibiitorid on kõige lootustandvam ravimirühm, kuna selles ravimirühmas ei ole leitud uuringutel südamepuudulikkusega haigetel olulisi kõrvaltoimeid. Sildenafiliga on halvenenud süstoolse funktsiooniga patsientidel väikese arvuga uuritavatega tehtud juhuslikustatud uuringuid, mis on näidanud hemodünaamikanäitajate, koormustaluvuse ja elukvaliteedi paranemist, ilma et oleks olulisi kõrvaltoimeid tekkinud. Pike-maajalised uuringud on praegu jätkumas.

Väiksemahulistes mittejuhuslikustatud uuringutes vasaku vatsakese säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse patsientidel on leitud hemodünaamikanäitajate ja koormustaluvuse paremist, kuid juhuslikustatud suurema patsientide arvuga uuring *Relax study* ei näidanud hapnikutarbimise, kliinilise seisundi ega koormustaluvuse paranemist (3, 1). Ainus juhuslikustatud uuringus tõestatud PH ravimeetod vasaku südamepoole haigusest tingitud pulmonaalhüpertensiooni puhul on südamesiirdamise ootelehel olevatel patsientidel vasaku vatsakese abistav seade, nii eraldi kui ka kombineerituna sildenafiliga. PH raviks saab sellist meetodit kasutada väga piiratud hulgal patsientidel transplantatsiooniks ettevalmistamisel, et pärast operatsiooni kaitsta transplanteeritud südame paremat vatsakest kahjustumast (3).

Euroopa kardioloogide seltsi praegu kehtiva ravijuhendi alusel peab vasaku südamepoole haiguse puhul PH ravi olema eeskätt suunatud südamepuudulikkuse ja haiguse põhjuseks oleva südamehaiguse või klapihaiguse ravimiseks. Oluline on kaasuvate pulmonaalhüpertensiooni teket soodustavate haiguste nagu obstruktiivse kopsuhaiguse, rasvtõve, uneapnoe ravimine. PAH-spetsiifiliste vasodilataatorite kasutamine kombineeritud pre- ja postkapillaarse PH vormide korral on vastuoluline ega ole praegustes ravijuhendites soovitatud. Tuleb oodata käigusolevate ravimiuuringute tulemusi.

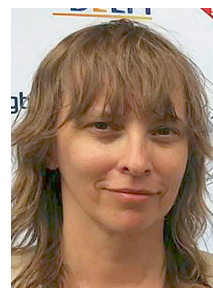
Ravimiuuringutelt ootame ka vastust küsimusele, kas vasaku südamepoole haiguste puhul on PH riskitegur, mida peab ravima, et parandada elukvaliteeti ja elulemust, või on PH kujunemine ainult haiguse raske prognoosi marker. Raske prekapillaarse komponendiga vasaku südamepoole haigusega patsiente soovitatakse suunata eksperdikustesse diagnoosi täpsustamiseks ja individuaalse raviotsuse tegemiseks ning andmebaasidesse või ravimi-

uuringutesse haaramiseks, et koguda võimalikult palju infot seni veel väheuuritud haigusrühma kohta.

Kokkuvõttes võib väita, et pulmonaalhüpertensiooni kujunemine on tekitavast põhjusest või haigusest lähtuvalt keeruline, väga erinevaid patogeneetilisi teid pidi kujunev protsess. Õige diagnoosini jõudmine ja hemodünaamilisest seisundist arusaamine on võtmeküsimus patsiendile elukvaliteeti ja prognoosi parandava ravi leidmisel. Kui kahe PH vormi – PAH ja kroonilise tromboemboolilise PH – puhul on ravimeetodid ravijuhendites tõendus põhiselt kirjeldatud, on ülejäänud vormide puhul PH hüpertensiooni ravis veel palju vastamata küsimusi ning PAH-spetsiifiliste ravimite kasutamine on praegu mittetõendus põhine ja rajaneb lühiaegsetel uuringutel.

KIRJANDUS

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2015;37:67–119.
2. Guazzi M, Galiè N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur Respir J* 2012;25:338–46.
3. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2. Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult – a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:913–33.
4. Vachiery J-L, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J AM Coll Cardiol* 2013;62:D100–8.



Ly Anton –
Põhja-Eesti
Regionaalhaigla