

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
A pulmonalis hipertónia diagnózisa és kezelése

Készítette: A Kardiológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1. A protokollban a terápiás ajánlási osztályokat és szinteket adunk meg az alábbi definíciók szerint:

Osztályok:

- I.** Általános egyetértés van arról, hogy az eljárás előnyös, hasznos és hatásos
- II.** Nincs teljesen általános egyetértés abban, hogy az eljárás előnyös, hasznos és hatásos
- IIa** Inkább előnyös az eljárás
- IIb** Az eljárás hasznossága kevésbé igazolt és elfogadott
- III.** Általános egyetértés van abban, hogy az eljárás nem előnyös, néhány esetben hátrányos

Szintek:

- A** Az adatok multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálatokon vagy metaanalízisen alapszanak
- B** Az adatok egyetlen randomizált klinikai vizsgálaton vagy nagy, nem randomizált vizsgálatokon alapszanak
- C** Az adatok szakértői véleményeken, kicsi vagy retrospektív vizsgálatokon alapszanak

2. Definíció

Pulmonalis artériás hipertóniáról akkor beszélünk, ha a pulmonalis átlagnyomás nyugalomban 25 Hgmm-nél vagy terhelés mellett 30 Hgmm-nél, a pulmonalis vascularis ellenállás 3 Wood egységénél magasabbra emelkedik (PAP>25 Hgmm és PVR>3 WE), miközben a PCW<15 Hgmm marad. A háttérben az a jól ismert élettani jelenség húzódik meg, hogy a PAP normális esetben terhelésre sem emelkedik 40 Hgmm fölé, mert a véráramlás fokozódásakor új tüdőterületeknek a véráramlásba való bekapcsolódásával a pulmonalis rezisztencia csaknem konstans marad. PH esetén ez a platóképződés megszűnik, és a nyomásértékek fokozatosan kóros tartományba emelkednek. Ha a pulmonalis hipertónia csak terhelésre manifesztálódik, rejtett vagy szubklinikus PH-ról beszélünk.

3. Panaszok / Tünetek / Általános jellemzők

3.1. Patofiziológia

A különféle formákban nem biztos, hogy azonos a patofiziológia. Elsősorban intimaproliferáció, mediahipertrófia és adventitiaproliferáció utal az artériák betegségére. Négy faktor okozhat fokozott PVR-t: vasoconstrictio, a tüdőér falának remodellálódása, az in situ trombózisok és a gyulladás. A vasoconstrictio csak igen ritkán oka a betegségnek.

3.2. Feltételezett mechanizmus:

- keringő vasoconstrictor anyagok intracellulárisan felszaporodnak (tromboxán, szerotonin);
- endothelin felszaporodik;
- endotheliumfüggő vasodilatátorok csökkenése (PGI₂, NO, EDHF [endothelium-derived hyperpolarizing factor]);
- csökkent Ca-sequestratio a sarcoplasmás reticulumban;
- K-kiáramlás csökken, Ca-beáramlás nő;
- Na-Ca ionpumpa csökken;
- aktin és miozin Ca-érzékenysége nő;
- prosztaciklin-szintetáz-kiválasztás csökken;
- BMPR2 gén mutációja gyakori (familiáris forma), de ebben környezeti és szomatikus hatások is szerepet játszanak;
- angiopoetinkiválasztás nő, ekkor az aktivitás mértéke arányos a PAH súlyosságával;
- gyulladásos kémiai markerek (citokinek), sejtek száma nő;
- protrombotikus változások.

Klinikailag manifeszt pulmonalis hipertóniában a PAPm átlagos értéke 60 Hgmm, a PVRI átlagban 20 WE.

3.3. Felosztás

(a WHO 2003-as velencei szimpóziuma alapján) (4)

Pulmonalis artériás hipertónia:

- idiopátiás PAH (IPAH);
- familiáris PAH;
- más betegséghez, ill. gyógyszerhatáshoz kapcsolódó PAH:
 - kötőszöveti betegségekhez;
 - HIV-hez;
 - portalis hipertóniához;
 - anorexigen szedéséhez;
 - veleszületett szívbetegségekhez, bal-jobb söntökhöz;
- PPHN (újszülöttkori idiopátiás pulmonalis hipertónia);
- PAH venula/kapilláris érintettséggel (venoocclusiv PVOD és kapilláris haemangiomasos PCH).

PH balszívfél-betegséggel:

- bal kamra diszfunkció;
- billentyűhibák.

PH tüdőbetegségekkel/hypoxiával:

- COPD;
- intersticiális tüdőbetegségek;
- alvási légzészavarok, alveoláris hypoventillatio;
- krónikus magassági betegség;
- fejlődési zavarok.

Krónikus thromboemboliás és/vagy egyéb embóliás PH:

- proximalis tüdőartériák thromboemboliás obstrukciója;

- distalis tüdőartériák thromboemboliás obstrukciója;
- nem trombotikus tüdőembolisatio.

Egyéb (sarcoidosis, histiocytosis X, lymphangiomatosis, tüdőerek külső kompressziója)

4. A betegség leírása

Incidencia / Prevalencia / Morbiditás / Mortalitás Magyarországon

Sokfajta pulmonalis hipertóniát ismerünk (l. lejjebb), ezek közül az idiopátiás forma ritka betegség, de mégis ennek előfordulását regisztrálják és hasonlítják össze területenként. Incidenciája 1–2/1 M. A fizikai terhelhetőség fokozatos beszűkülésével jár, a diagnózis utáni várható élettartam – természetes lefolyás – kezeletlen állapotban 2,8 év. A nők mintegy kétszer gyakrabban érintettek, a betegség rendszerint fiatal korban jelentkezik (nőknél 20–30, férfiaknál 30–40 év). A más betegségekhez társuló formák incidenciája a szűrési stratégiáktól függ. SSS esetén a túlélés erősen függ attól, hogy van-e tüdőmanifesztáció, és különösen attól, hogy van-e PAH, ami mintegy 20%-ban fordul elő. A betegségben az 1, 3, illetve 5 éves túlélés 68%, 48%, 34% a NIH-regiszter szerint (1). Ez az összefüggés a kezelés mellett is igaz marad. Epoprostenol ezt javítja: 85-88%, 63%, illetve 47–55%-ra (2, 3).

II. Diagnózis

1. Anamnézis

Klinikai gyanú:

- ismeretlen effort dyspnoe, különösen fiatal embereknél, ha ennek háttérében nincs ismert szív- vagy tüdőbetegség;
- syncope (késői jel);
- angina (késői jel);
- rendszerint PH-val járó más betegség diagnózisa;
- más célból készített EKG vagy mellkasröntgen, ami PH-ra utal.

2. Fizikális vizsgálatok

Klinikai gyanú:

- fizikális jelek – nagy gyakorlatot igényel a felismerésük:
 - hangos P2;
 - tiszta tüdőhangok;
 - jobb kamrai eredetű III., ill. IV. hang, TR zöreje, PR zöreje;
 - emelkedett jugularis nyomás;
 - ödéma, ascites;

3. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei)

Képkötő vizsgálatok

Felismerés: EKG, mellkasröntgen, TTE:

- mellkasröntgen:
 - 90%-ban kóros;
 - JK-, JP-megnagyobbodás jelei;
 - proximális tüdőartériák dilatáltak;
 - perifériás érszegénység;
- EKG-n jobb pitvari, jobb kamrai terhelés, ill. hipertrófia jelei, V1-ben jobbszár-blokk,
- echokardiográfia:
 - álpozitív Doppler veszélye (5);
 - álnegatív echokardiográfia (6) veszélye;
 - echokardiográfias jelek:
 - enyhe PH: TR max. seb. 2,8–3,4 m/s (PAsy 36–50 Hgmm);
 - súlyos PH: TR max. seb. >3,4 m/s (PAsy>50 Hgmm);
 - JK-dilatáció (JP is), hipokinézis, hipertrófia;
 - IVS paradox mozgás;
 - BK szűk (excentricitási index);
 - pericardialis folyadék;
 - VCI-dilatáció – inspiratorikus kollapszus hiánya;
 - egyéb Doppler (7):
 - JK-ejekció (AcT↓, RVET↓);
 - Mahan-képlet: $PAPm=79-0,45*(AT)$;
 - BK-ejekció (TVI↓);
 - TR sebesség↑, szélesség↑, area↑;
 - BK-telődés (E/A↑), TVI↓;
 - PR közepes-súlyos, végdiasztolés sebességéből AP diasztolés nyomás becsülhető ($4xV^2+10$);
 - JK-i Tei-index↑ ($[IVCT+IVRT]/ET$) ↑, enyhe: >0,30, súlyos: >0,88;
 - VH-áramlás: pitvari reverz áramlás.

4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei)

Funkcionális kapacitás, hemodinamika

6 perces járás terhelés

Olcsó, egyszerű és számos vizsgálat primer végpontjában szereplő vizsgálat, de csak a betegre és az asszisztensre vonatkozó speciális szabályok betartásával reprodukálható. Ideális a 30–50 m-es, kétoldalt jelzett folyosó. A Borg-skálán közvetlenül a terhelés után a beteg bejelöli a dyspnoéja fokát legjobban jellemző megállapítást.

Cardiopulmonalis terheléses vizsgálatok

Légvétélről légvételre, ill. keverőkamrában vagy időátlagolással méri terhelés közben a spirometriás paramétereken túl a kilégtett levegő parciális oxigén- és szén-dioxid-nyomását. Ezekből számos metabolikus paraméter származtatható (részletesen l. a Szívtranszplantációs kivizsgálás ajánlásában). A csúcs oxigénfogyasztás PAH esetén csökken, ennek foka prognosztikus értékű. A légzési elégtelenséget jelzi a VE/VCO₂ görbe meredekebbé válása.

Swan-Ganz-katéterezés

A pulmonalis keringés nyomás- és áramlásadatait megbízhatóan invazív úton nyerhetjük termofilúciós perctérfogatméréssel. A katétert a vena jugularison át a pulmonalis főágba, majd felfűjt ballonnal tüdőartériás végágba juttatjuk. Az alapadatokból diagnosztikus és prognosztikai információt nyerhetünk. Ezen túl igen fontos és terápiás következménye van a vazoreaktivitási vizsgálatnak. A módszerrel megbízhatóan tesztelhetünk **(1. ábra)** gyógyszereket és ellenőrizhetjük a hatásuk tartósságát.

5. Differenciáldiagnosztika

Differenciáldiagnosztikai vizsgálmódszerek alkalmazása (8) (1. ábra):

- balszívfél-betegségek (EKG, echó);
- tüdőbetegségek (röntgen, spirometria, vérgáz);
- krónikus thromboemboliás betegségek (tüdőperfúzió, pulmonalis angiográfia, MRI-angiográfia);
- kötőszöveti betegségek (immunológiai vizsgálatok);
- tüdőparenchymás betegségek (spirometria, vérgáz, DLCO):
 - COPD esetén a PAH arányos a spirometriával mérhető térfogat-redukcióval, a nyomások csak közepesen emelkedtek (1. táblázat);
 - intersticiális tüdőbetegségben igen magas lehet a nyomás, csökken az FVC és DLCO;
- enyhe PH és NYHA I. funkcionális állapotban nem kell túldiagnosztizálni: elegendő az autoimmun (CREST) betegségek kizárása, majd kontroll 6 havonta;
- b-j sönt, ill. congenitalis betegség gyanújakor: TEE és kontrasztechó;
- kötőszöveti betegségek gyanújakor: immunológiai vizsgálatok;
- HIV-vizsgálat;
- portalis hipertóniában: HUH;
- echokardiográfiával enyhe PH, de NYHA III–IV. funkcionális állapottal: jobbszívfél-katéterezés;
- genetikai vizsgálatok (BMP2-mutációk) - csak kutatási célokra.

III. Kezelés

Az utóbbi 20 évben jelentősen javultak a terápiás eredmények, ami a betegek sokkal kedvezőbb életkilátásaiban mutatkozik meg.

A 80-as években még a hagyományos kezelést egyedül az antikoagulálás jelentette. 1981 óta érhető el a szív-tüdő, ill. a tüdőtranszplantáció. Nagy dózisú CCB-kezelést 1992 óta alkalmazunk. 1996-ban került be a klinikai gyakorlatba a folyamatos iv. PGI₂ kezelés (16). 2000-től számíthatjuk a legújabb korszakot, amiben az ERA (bosentan, ambrisentan), a prosztanoidok (treaprosztinil, beraprost, iloprost) és a PDE-5-gátlók (sildenafil) játsszák a fő szerepet, de az epoprostenolkezelésnek ma is van létjogosultsága (17).

A) Nem gyógyszeres kezelés (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei)

Fizikai aktivitás

A beteg otthoni fizikai terhelését a tünetek megjelenési szintjére korlátozzuk, de a tünetmentes

terhelést engedjük.

Betegoktatás

Rövid repülőutak biztonságosak a nyomáskiegyenlített utastérben, de a hosszú repülés nem javasolt. PAH esetén fokozott a fertőzésveszély, ami súlyos klinikai tünetekkel jár. Védőoltások alkalmazása indokolt. A terhesség súlyos anyai veszélyeztetettséggel jár, nem ajánlott. A fogamzásgátló tabletták protrombotikus hatásúak lehetnek, bár ez a korszerű, alacsony hormontartalmú készítményekre, különösen antikoagulálás egyidejű alkalmazásával, eddig nem volt egyértelműen igazolható. PAH-betegek az anémiát igen rosszul tűrik, a hypoxiás típusúakra viszont inkább a polycythaemia jellemző. A gyakori szorongás és depresszió miatt professzionális segítséget biztosítsunk. Műtéti beavatkozások kockázatát az alapbetegség jelentősen megnöveli. Gyakorlott aneszteziológus és sebész tartós prosztaciklininfúzió mellett operál a legkisebb kockázattal.

B) Gyógyszeres kezelés (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei)

Ajánlott gyógyszeres kezelés

Antikoagulálás PAH esetén (18)

Szöveti vizsgálatok trombotikus laesiót mutatnak a kis artériákban. Emellett az endotheldiszfunkció hiperkoagulabilitást okoz. A low output, a vénás stasis, az ülő-fekvő életmód és a lassult tüdővéráramlás miatt a vénás thromboembolia kockázata eleve nagy. Mindezek alapján az antikoagulálás minden betegnél javasolt, holott ennek kedvező hatásáról nem rendelkezünk megfelelő minőségű evidenciával. A Syncumar (warfarin) adagját az INR 2–3 közötti értékre javasolt beállítani. A kezeléstől feltehetően a túlélés javul.

Oxigénbelégzés

PAH esetén általában csak enyhe hypoxiát észlelünk. Eseti közlemények számolnak be a tartós oxigénkezelés előnyéről, de megfelelő bizonyítékok erre hiányoznak.

Szívelégtelenség gyógyszerei

Folyadékretenció mellett a diuretikumok alkalmazása enyhíti a tüneteket. Hosszú távú hatásait nem kellően vizsgálták. A digitálisz sinusrhythmus melletti tartós alkalmazására nincs adat, kevésbé elterjedt, mint a diuretikumok. Végstádiumban dopaminpumpa átmeneti segítséget nyújt. Az ACE-gátlók és béta-blokkolók alkalmazása inkább nem javasolt, mert a nagyvérköri hipotonizáló hatásuk erősebb, és a keringési állapotot rontják.

Kalciumcsatorna-gátlók PAH esetén

Jó klinikai eredmény nagy dózisú kalciumcsatorna-blokkolóktól csak a vazoreaktív betegek kicsiny csoportjában várható. Ezért az indikálásukhoz invazív nyomásmérés és vasodilatációs teszt végzése szükséges.

A betegeknek csak kis része tartósan reszponder. Akinél a vasodilatációs tesztre a hemodinamikai paraméterek akutan nem javulnak, a hosszú távú kezelésre sem fognak javulni. Az akut teszt CCB-vel nem javasolt, veszélyes (főleg a nonreszponderek körében) (19, 20), halálos szövődmények ismertek. A reszponderek tartós beállítása indokolt, de a kezelés eredményét, a hosszú távú reszponderséget követéssel igazolni kell. Relatív bradycardia esetén

tartós nifedipin, relatív tachycardia mellett valamelyik diltiazemkészítmény ajánlható.

Akut vasodilatációs teszt (21)

Az akut vasodilatációs teszt elvégzésére többféle gyógyszer áll rendelkezésre. Bár ezek különböző hatásmechanizmus révén fejtik ki hatásukat, nincs különbség köztük az eredményben **(2. táblázat)**.

A rezponder definíciója

A korábbi minimum 20% helyett ma a PAPm jelentős (legalább 10 Hgmm-es, legalább a 40 Hgmm-es értékre történő) csökkenését tekintjük pozitív tesztnek, ha a perctérfogat változatlan, vagy növekszik.

Δ PAPm $\downarrow \geq 10$ Hgmm

PAPm < 40 Hgmm

PVR $\downarrow \geq 20\%$

CO $\rightarrow \uparrow$

Valódi rezponder: ha hónapok után is kedvező a kezelés hatása (klinikailag és hemodinamikailag), és nem szükséges prosztanoidok és/vagy ERA adása. Egy nagy vizsgálat (22) alapján a betegek 87,4%-a (487/557) nonrezponder, és csak 12,6%-a (70/557) rezponder. Közülük is csupán 6,6% a hosszú távú valódi rezponder (37/557), míg a többieknél a hosszú távú CCB-kezelés sikertelen (33/557).

A vasodilatációs teszt során a CCB hosszú távú eredményességét jelzi, ha a PAPm < 37 Hgmm, a Δ PAPm > 31%, a PVR < 6,7 WE, míg a Δ PVR > 39%.

Kiegészítő / Alternatív gyógyszeres kezelés

Újabb kezelési lehetőségek:

- epoprostenol (tartós iv.);
- stabil prosztaciklinanalógok:
 - iloprost (inh.);
 - treprostinil (sc.);
 - beraprost (orális);
- más szerek:
 - tromboxán A₂-gátló (terbogrel);
 - endothelin-1-gátló (bosentan, sitaxentan, ambrisentan);
 - foszfodiészterázgátló (sildenafil);
 - nitrogén-oxid, L-arginin.

Ezeket a kezelési lehetőségeket az evidenciák tükrében az elvégzett randomizált, kontrollált vizsgálatok szerint tekintjük át **(3. táblázat)**. Külön táblázatban olvashatók a PAH kezelésében szóba jövő randomizált, kontrollált vizsgálatokkal nem igazolt, de ajánlott szerek, ill. eljárások **(4. táblázat)**.

Újabb terápiai sikereket kombinációs kezelésekkkel lehetett elérni. A betegek számára lényeges

kényelmi szempont, ha orális vagy inhalációs kezelésekkel, ill. ezek kombinációjával sikerül az invazív adagolással megegyező vagy annál hatásosabb kezelést alkalmazni. Ajánlott a gyógyszeres kezelés idejében való elkezdése, így a prognózis javul és a transzplantáció is elkerülhető. A költséges kezeléseket e betegek számára egyedileg kell biztosítani.

Terápiás algoritmusok (3. ábra)

1. Csak NYHA III. és IV. stádiumú betegekre korlátozódik, mert NYHA I. és II. stádiumra túl kevés adat áll rendelkezésre. A legtöbb adat IPAH-ra és SSS-hez, ill. anorexigenekhez kapcsolódó PH-ra vonatkozik. Az eredmények más betegcsoportokra való kiterjesztésekor óvatosság szükséges.
2. NYHA III. és IV. betegeket PAH-ra specializálódott központokba gyakorlott szakemberekhez kell küldeni.
3. Olyan gyógyszerek kerültek be az algoritmusba, amelyek vagy legalább egy országban PAH-ra törzskönyvezettek, vagy más indikációra már rendelkezésre állnak.
4. A pozitív akut teszt azt jelenti, hogy a pulmonalis nyomás csaknem normalizálódik, PAPm < 40 Hgmm, Δ > 10 Hgmm, miközben a CO normális vagy emelkedett marad.
5. Tartós CCB-hatásról akkor beszélünk, ha több hónapos kezelés után a beteg NYHA I. vagy II. stádiumban van.
6. A legtöbb szakértő véleménye megegyezik abban, hogy az instabil, IV. stádiumú betegeknél az iv. epoprostenolkezelést kell előnyben részesíteni.
7. NYHA III. stádiumú betegeknél az első szer lehet ERA vagy prosztanoidanalóg szer, de az iv. epoprostenol is megfelelő lehet. Újabban randomizált vizsgálattal igazolódott a PDE-5 terhelési kapacitást és hemodinamikai paramétereket javító hatása (23), első szerként történt alkalmazása engedélyezés előtt áll (24).

C) Sebészeti kezelés

Műtéti indikáció

Tüdőtranszplantáció indikációja PAH esetén

A gyógyszeres kezelések eredményeképpen az utóbbi évtizedben felére csökkent az IPAH miatti tüdőtranszplantáció száma (25). A mai gyakorlatban a három hónapos optimális kezelés melletti nonreszponderek tekintendők transzplantációs jelölteknek. Sem az nem helyes, ha a gyógyszeres kezelés és a különböző kombinációk addig elhúzódnak, amíg a manifeszt jobbszívfél-elégtelenség miatt a műtéti esélyek már jelentősen romlanak, a posztoperatív időben elhúzódó respiráltatást és ECMO-kezelést igényelve, sem az, ha a gyógyszeres kezelés helyett, esetleg költség-takarékossági megfontolásból kerül sor a műtetre. Ajánlatos a súlyos betegeket kivizsgálás után várólistára helyezni, és a kezelést egyidejűleg elkezdni, majd szignifikáns javulás, NYHA II. stádium elérése esetén a listáról őket levenni.

A Nemzetközi Szív- és Tüdőtranszplantációs Társaság adatai szerint (25) a transzplantációs eredmények IPAH miatti műtéteknél rosszabbak, mint a más indikációjú csoportok esetén. Ezért ilyen betegeket a tüdőtranszplantációs centrumok közül is csak olyanokba szabad küldeni, ahol ebben a betegcsoportban kellő jártassággal rendelkeznek.

Szív-tüdő, SLTX, DLTX eredménye nem különbözik, de a beteg számára nem egyforma terhelést jelent. Így a gyakorlatban a DLTX és az SLTX jön szóba.

A tüdőtranszplantációs listára vétel indikációjának összefoglalása

- NYHA III. betegnél, ha a 6MWD>332 m: gyógyszeres kezelés javasolt, transzplantációs központba 3 hónapos sikertelen kezelés esetén küldendő.
- NYHA IV. betegnél, ha a 6MWD<332 m: kivizsgálás, majd azonnal listára helyezés, gyógyszeres kezelés elkezdése, 3 hónap után jelentős (NYHA II. osztályba kerül) javulás esetén listáról való levétel. Romlás esetén pitvari septostomia jön szóba bridge műtétként.
- Hemodinamikailag rossz prognózisra utal, ha a jobb pitvari nyomás >15 Hgmm, ha a CI<2 l/min/m², és ha a kevert vénás oxigénszaturáció <63%.

A tüdőtranszplantáció után a bécsi központban (AKH) az 5 éves túlélés \cong 70%, a műtetre az átlagos várakozási idő 2–6 hónap. Ahol hosszú a várakozási idő (2 év), a várólista mortalitása az 50%-ot is eléri.

Műtét

Pitvari septostomia (26)

Palliatív beavatkozás, ami a túlélést javítja, így a beteg nagyobb eséllyel ki tudja várni, amíg a transzplantációra sor kerül.

Pulmonalis endarterectomia

Krónikus thromboemboliás betegség miatti pulmonalis hipertónia esetén a javasolt terápiás eljárás a pulmonalis endarterectomia (korábban ugyanezt a műtétet thrombendarterectomiának hívtuk; a névcsere mögött nem az eredeti thrombusnak, hanem a helyén szervült kocsonyás öntvénynek az eltávolítása áll) (27). A nehéz műtét a súlyos distalis és proximális formában egyaránt elvégezhető. Az eljárás igen sikeres, óriási életminőség-javulást eredményezhet.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Megelőzés

Szűrés

PAH-ra nagy kockázatú csoportoknál:

- scleroderma (CREST forma);
- familiáris PAH. A családtagoknál 1–3 évente Doppler-echokardiográfia javasolt.

Kezelés várható időtartama / Prognózis

Súlyosság és prognózis meghatározása

Számos vizsgálatnak ismert a prognosztikai értéke, de ezek az idiopátiás formában használhatók, és nem alkalmasak kötőszöveti betegségben, congenitalis szívbetegségben, anorexigenekkel,

HIV-fertőzéssel vagy portális hipertóniával kapcsolatos PAH esetén. Így ezeket a paramétereket csak nagy óvatossággal lehet olyan betegeken alkalmazni, akiknél több tényező, ill. betegség együttesen határozza meg a túlélést. A legsúlyosabb prognózisa a kötőszöveti betegségek melletti PAH-nak van, ennél valamivel jobbak az esélyek az idiopátiás formában, míg a congenitalis szívbetegeknél a legjobbak kilátások, leglassúbb a progresszió.

Nagy jelentőségű, hogy a PAH súlyosságát meghatározzuk az optimális terápia érdekében (gyógyszerek, septostomia, transzplantáció).

A perctérfogat és a pulmonalis nyomás nem párhuzamosan változik: a preklinikai stádiumban a nyomás fokozatosan emelkedik, aztán stagnál, és a végstádiumban sem a csökkenés, sem a növekedés nem jellemző, ekkor viszont a perctérfogat kezd csökkenni. Terminálisan a nyomásértékek normalizálódnak, ami a tapasztalatlan klinikust megtévesztheti.

A prognózist befolyásolja a funkcionális kapacitás, a terheléses vizsgálat, a Swan-Ganz-katéterezés eredménye (2. ábra), az echokardiográfia, ill. a Doppler-adatok és a biokémiai markerek.

A NYHA-állapot alapvetően determinálja a prognózist, a IV. funkcionális osztály túlélése sokkal alacsonyabb, mint a II. és III. osztályé. Maga a pulmonalis nyomásérték kevésbé használható a prognosztikai becslésre.

A 6 perces járóterhelés jól korrelál a klinikai lefolyással. A 332 m-nél alacsonyabbat teljesítők prognózisa jelentősen rosszabb a hosszabb távot járóknál. Ez párhuzamos a csúcspont VO_2 -vel szívelégtelenségénél (9).

Multivariáns analízis szerint az 1 éves túlélést PG_2 -kezelés mellett elsősorban a 10,4 ml/kg/min alatti maximális VO_2 és a 120 Hgmm alatti terheléses szisztolés vérnyomás határozza meg.

Az invazív hemodinamikai mérések szintén nyújtanak prognosztikai információt: ha a kevert vénás vér O_2 -szaturációja 63% alatti, a 3 éves túlélés 17%, szemben az e fölötti csoportra talált 55%-kal (10).

Az echokardiográfias paraméterek közül a pericardialis folyadék, a jobbpitvar-megnagyobbodás, a septum balra helyzettsége, a tág VCI és a Tei-index jelzik a jobbszívfél-elégtelenség súlyosságát (11, 12).

Biokémiai markerek PAH esetén

Számos biokémiai eltérést igazoltak főleg az utóbbi időszakban, melyek figyelembevétele hatással lehet a jó prognózisbecslésre. Egyelőre azonban ezek klinikai szerepe még nem teljesen tisztázott. Ilyen értékek az endotheliumdiszfunkció vizsgálatára az ET-1, a PGI_2 , a NO. Az ET prognosztikai faktor: minél magasabb a szintje, annál rosszabb a túlélés.

A thrombocyták és a koaguláció funkcióit tromboxán-, szerotonin-, vWF-, D-dimer-tesztek segítik. Neurohormonális aktivációt mutat a katecholaminszint, ill. a plazma-reninaktivitás.

Metabolikus/szöveti perfúziós jel a húgysavszint. A szívmyocyták működési zavarára utal az ANP, BNP, TnT magas szintje. Ha a kiindulási BNP 150 pg/ml alatti szintje 3 hónap után sem emelkedik 180 pg/ml fölé, szignifikánsan jobb prognózisra utal (13). Hasonlóan a TnT is prognosztikai marker: 0,01 mg/ml fölötti szintje mellett már fél év után is szignifikánsan alacsonyabb túlélés várható (14). Ugyancsak prognosztikai céllal használható a szérumhúgysav szintje is: 530 μ mol/l érték fölött a prognózis rosszabb (15).

Tüdőbiopszia sem a diagnosztikához, sem a prognosztikai besoroláshoz nem javasolt, veszélye meghaladja a leletből nyerhető előnyöket.

A pulmonalis hipertónia kivizsgálása és gondozása mindig erre specializálódott központokban történjen, ahol a felismeréshez, osztályozáshoz, invazív kivizsgáláshoz, a terápia beállításához és változtatásához, a transzplantáció indikálásához a megfelelő felszereltségen túl kellő tapasztalat is rendelkezésre áll.

VI. Irodalomjegyzék

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343–9.
2. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):780–8.
3. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002;106(12):1477–82.
4. Galie (Task Force members Chairperson) et al Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004(24):2243–2278.
5. Vachery JL, Brimiouille S, Crasset V, Naeije R. False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography. *Eur Respir J.* 1998(6):1476–8.
6. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation.* 2001;104(23):2797–802.
7. Yeo et al. *Am J Cardiol* 1998;81(9):1157–61
8. McGoon M, Guterman D, et al. American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126(1 Suppl):14S–34S.
9. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):487–92.
10. Sandoval J, Bauerle O et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation.* 1994;89(4):1733–44.

11. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(7):1214–9.
12. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9(6):838–47.
13. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;102(8):865–70.
14. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2003;108(7):844–8.
15. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation.* 2002;106(3):319–24.
16. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(5):296–302.
17. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):780–8.
18. 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.
19. Farber HW, Karlinsky JB, Faling LJ. Fatal outcome following nifedipine for pulmonary hypertension. *Chest.* 1983;83(4):708–9.
20. Partanen J, Nieminen MS, Luomanmaki K. Death in a patient with primary pulmonary hypertension after 20 mg of nifedipine. *N Engl J Med.* 1993;329(11):812; author reply 812–3.
21. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, Herve P, Simonneau G. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1998;12(2):265–70.
22. Sitbon et al. Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167.
23. Sastry BK et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(7):1149–53.
24. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, Wang SH, Modry D, Archer SL. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2003;108(17):2066–9.

25. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, Trulock EP, Taylor DO, Mohacsi PJ, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixth Official Pediatric Report 2003. J Heart Lung Transplant. 2003;22(6):636–52.
26. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. Clin Chest Med. 2001;22(3):547–60. Review.
27. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. Ann Thorac Surg. 2003;76(5):1457–62; discussion 1462–4.

A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.

VII. Melléklet

Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnikai Intézet

1. táblázat Légzésfunkciók és vérgázvizsgálatok különféle eredetű PH esetén

PAH	COPD	ILD
tüdővolumenek =/↓	tüdővolumenek ↑	tüdővolumenek ↓↓
DLCO ↓ 60–80%	FEV1 ↓	DLCO ↓↓
PaO ₂ =/↓	DLCO ↓	PaO ₂ ↓
PaCO ₂ =/↓	PaO ₂ ↓	PaCO ₂ =/↑
	PaCO ₂ =/↑	

2. táblázat Akut vasodilatációs teszt

Szer	Adagolás módja	Dózis	Felezési idő
Adenozin	iv.	20–200 ng/kg/min	5–10 s
Epoprostenol	iv.	2–12 ng/kg/min	3 min
NO	inh.	10–20 ppm	15–30 s

3. táblázat PAH kezelésében szóba jövő randomizált, kontrollált vizsgálatokkal igazolt szerek

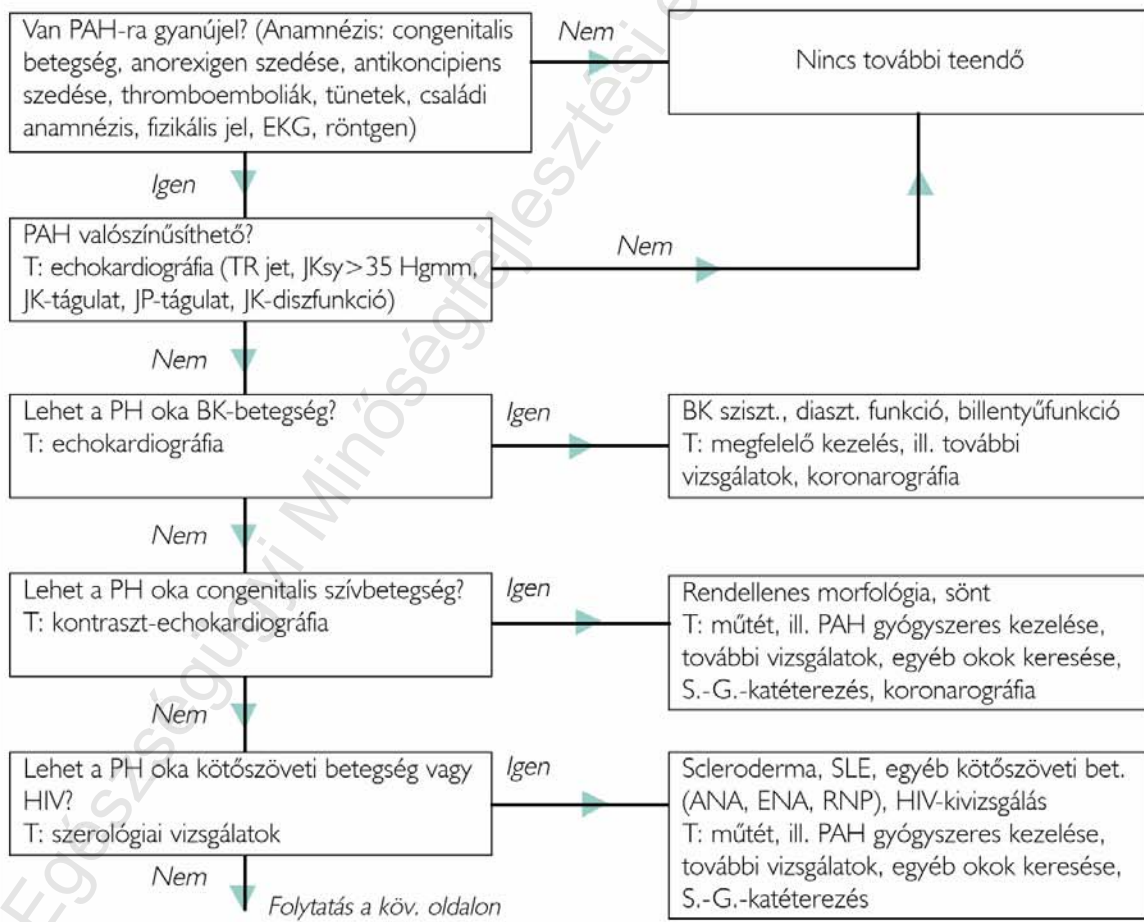
Kezelés	Alkalmazás módja	RCT-vizsgálatok száma	Az evidencia erőssége	Törzskönyvezés
Epoprostenol	iv. (folyamatos)	3	IA IPAH és PAH SSS-ben IIaC egyéb PAH-ban	USA, Kanada, Európa, Japán
Treprostinil	sc. (folyamatos)	2	IIaB PAH-ban	USA
Iloprost	inhaláció (6-8x/nap)	1	IIaB IPAH-ban	Európa
Iloprost	iv. (folyamatos)		IIaC PAH-ban	Új-Zéland
Beraprost	p. os (napi 4x)	2	IIbB IPAH-ban	Japán
Bosentan	p. os (napi 2x)	2	IA NYHA III.-ban IPAH és PAH SSS-ben, ha nincs tüdőfibrosis IIaB NYHA IV.-ben IPAH és PAH SSS-ben, ha nincs tüdőfibrosis	USA, Kanada, Európa
Sitaxsentan	p. os (napi 1x)	1*	B	–
Ambrisentan	p. os (napi 1x)	1*	C	–
Sildenafil	p. os (napi 3x)	2	IA NYHA III.-ban IIaB NYHA IV.-ben	–
L-arginin	p. os (napi 3x)	1*	–	–

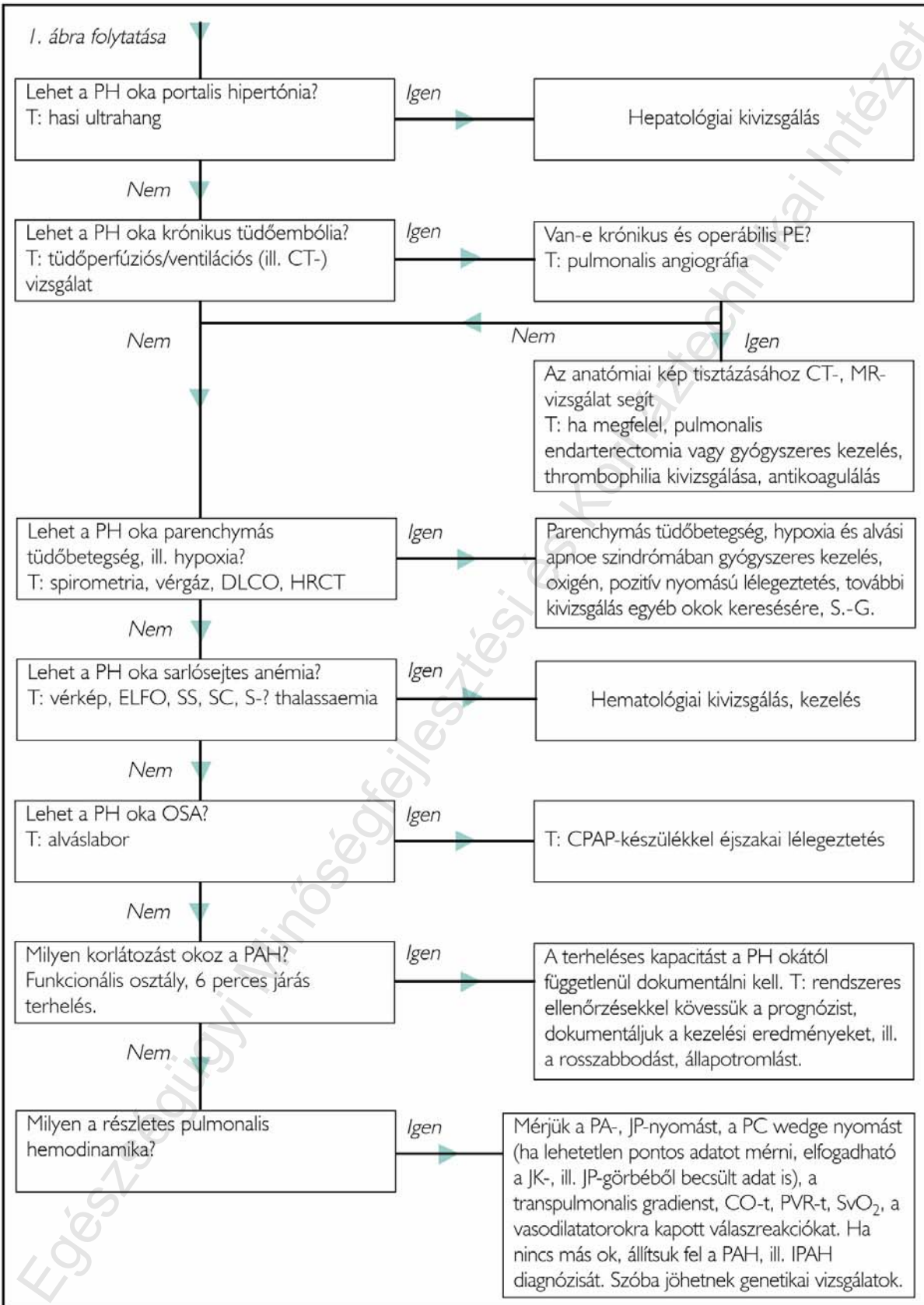
*Folyamatban újabb RCT.

4. táblázat PAH kezelésében szóba jövő elfogadott, de randomizált, kontrollált vizsgálatokkal nem igazolt szerek, ill. eljárások

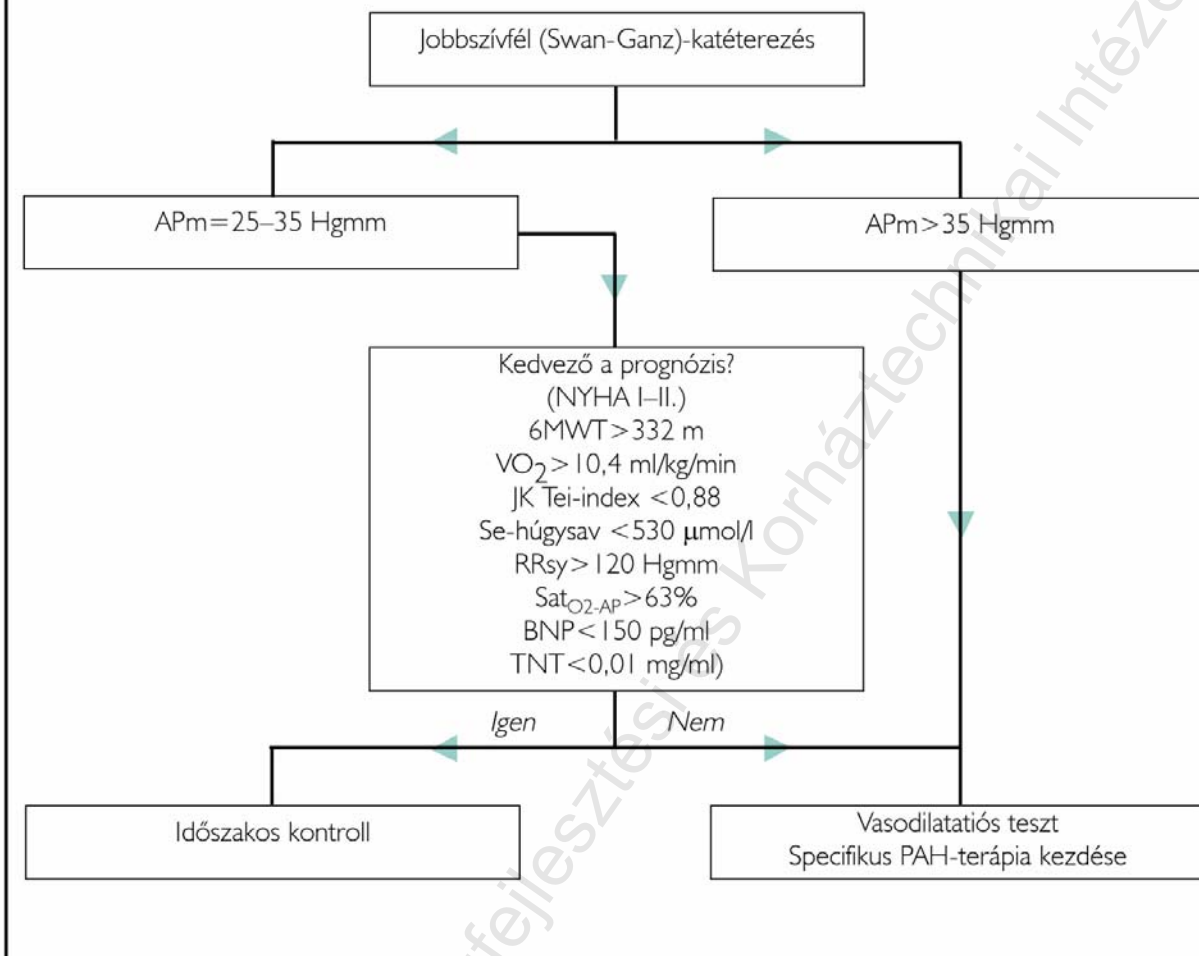
Kezelés	Adagolás módja	Vizsgálatok száma	Betegpopuláció	Evidencia foka
CCB Relatív bradycardia: nifedipin Relatív tachycardia: diltiazem	orális	5	IPAH	IC reszponder IPAH IIbC reszponder egyéb PH
Antikoagulálás	orális	3	IPAH	IIaC IPAH IIbC egyéb PH
Szupportív szerek				
O ₂	inhalálás	–	–	IIaC
digoxin	orális	–	–	IIbC
diuretikum	orális	–	–	IC
Atrioseptostomia		4	IPAH	IIaC
Tüdőtranszplantáció		5	IPAH	IC

I. ábra Diagnosztikai algoritmus



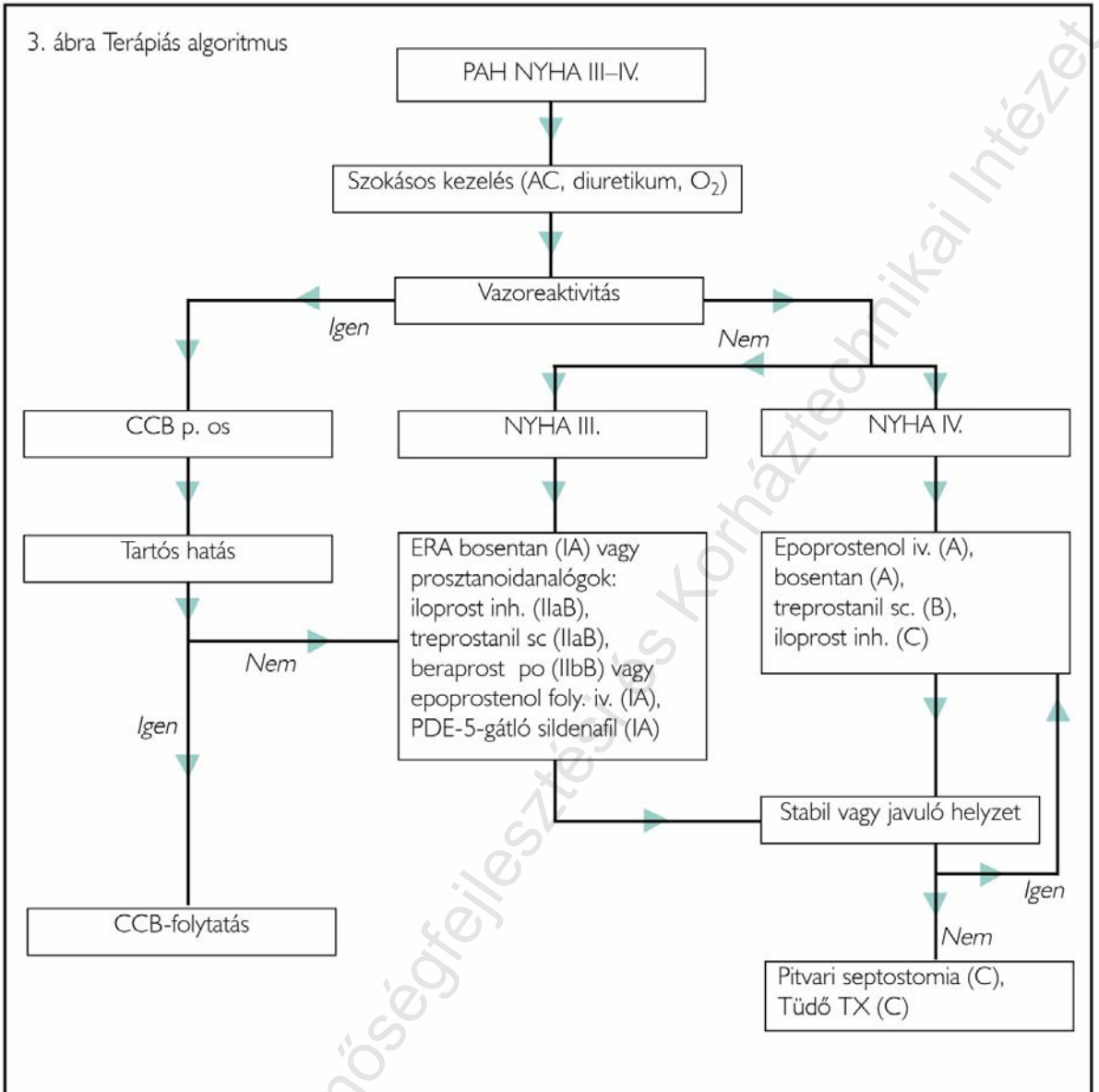


2. ábra Specifikus terápia indikációja PAH esetén



Egészségügyi Minőségfejlesztési és Korháztechnikai Intézet

3. ábra Terápiás algoritmus



Rövidítések jegyzéke

6MWD:	6 perces járőterhelés során megtett távolság
6MWT:	6 perces járőterhelés
ACA:	anti centromer antitest
AcT:	akcelerációs idő
AKH:	Allgemeines Krankenhaus (Bécs)
ANA:	antinukleáris antitest
ANP:	pitvari natriureticus peptid
APm:	arteria pulmonalis középnyomás
APsy:	pulmonalis szisztolés nyomás
BK:	bal kamra
BMPR ₂ :	bone morphogenetic protein receptor, type II (serine/threonine kinase)
BNP:	agyi natriureticus peptid
CCB:	kalciumcsatorna-blokkoló
CI:	cardiac index (szívindex)
COPD:	krónikus obstruktív légúti betegség
CPAP:	folyamatos pozitív légúti nyomás
CREST:	Calcinosis cutis, Raynaud-szindróma, oEsophagusmotilitasi zavar, Scleroderma, Teleangiectasiák
DLCO:	szén-monoxid diffúziós kapacitás
DLTX:	kétoldali tüdőtranszplantáció
EDHF:	endothelium-derived hyperpolarizing factor
ENA:	extractable nuclear antigens (extrahálható nuclearis antigének elleni antitest)
ERA:	endothelin receptor antagonist
ET:	Endothelin
FEV ₁ :	forszírozott kilégzési térfogat
HIV:	humán immundeficiencia vírus
HRCT:	nagyfelbontású komputertomográfia
HUH:	hasi ultrahang
ILD:	intersticiális tüdőbetegség
IPAH:	idiopathiás pulmonalis hipertónia
IVCT:	isovolumiás kontrakciós idő
IVRT:	isovolumiás relaxációs idő
IVS:	interventricularis septum
JK:	jobb kamra
JP:	jobb pitvar
NIH:	National Institute of Health
NO:	nitrogén-monoxid
OSA:	obstruktív alvási apnoe
PaCO ₂ :	szén-dioxid parciális nyomása
PAH:	pulmonalis artériás hipertónia
PaO ₂ :	oxigén parciális nyomása
PAPm:	pulmonalis artériás átlagnyomás
PAPsy:	pulmonalis artériás szisztolés nyomás
PCW:	pulmonalis kapilláris éknyomás
PDE-5:	foszfodiészteráz-5-gátló
PE:	pulmonalis embolia
PGI ₂ :	prostaglandin I ₂
Pm-Scl:	polymyositis/scleroderma antigén
PPHN:	újszülöttkori primer pulmonalis hipertenzió
PR:	pulmonalis regurgitatio
PVOD:	pulmonalis venoocclusiv betegség
PVR:	pulmonalis vascularis rezisztencia
RNP:	extractable nuclear antigens
RVET:	jobb kamrai ejekciós idő
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
SLTX:	egyoldali tüdőtranszplantáció
SSS:	Stiff skin syndrome (scleroderma)
TEE:	transoesophagealis echokardiográfia
TnT:	troponin T
TR:	tricuspidalis regurgitatio
TTE:	transthoracalis echokardiográfia
TVI:	transvelocity integral
VCI:	vena cava inferior
VO ₂ :	Oxigénfogyasztás
vWF:	von Willebrand-faktor
WE:	Wood egység