

Euroopa Kardioloogide Seltsi (ESC) lühijuhis

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) diagnoosimine ja ravi*

Euroopa Kardioloogide Seltsi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni diagnoosimise ja ravi töögrupp

Kaasesimees:

Prof. Nazzareno Galiè, FESC

Institute of Cardiology
University of Bologna
Via Massarenti 9
40138 Bologna – Itaalia

Tel: +39 051 349 858

Faks: +39 051 344 859

E-post: nazzareno.galie@unibo.it

Kaasesimees:

Prof. Gérald Simonneau, FESC

Service de Pneumologie
Hôpital Antoine Bécélère
157 rue de la Porte de Triveaux
92141 Clamart Cedex – Prantsusmaa

Tel: +33 (1) 45 37 44 17

Faks: +33 (1) 46 30 38 24

E-post: gerald.simonneau@abc.ap-hop-paris.fr

Töögrupi liikmed:

1. Adam Torbicki, Varssavi, Poola
2. Robyn Barst, New York, USA
3. Philippe Darteville, Le Plessis-Robinson, Prantsusmaa
4. Sheila Haworth, London, Ühendkuningriik
5. Tim Higenbottam, Waltham on the Wolds, Ühendkuningriik
6. Horst Olschewski, Giessen, Saksamaa
7. Andrew Peacock, Glasgow, Ühendkuningriik
8. Giuseppe Pietra, Castagnola, Šveits
9. Lewis J. Rubin, La Jolla, USA

ESC personal:

1. Keith McGregor, Sophia Antipolis, Prantsusmaa
2. Veronica Dean, Sophia Antipolis, Prantsusmaa
3. Catherine Després, Sophia Antipolis, Prantsusmaa
4. Karine Piellard, Sophia Antipolis, Prantsusmaa

**Adapted from the ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (European Heart Journal 2004;25:2243-2278)*

Sisukord

1. Definiitsioonid ja klassifikatsioon
2. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni diagnoosimine
 - 2.1 Pulmonaalhüpertensiooni kliiniline kahtlus
 - 2.2 Pulmonaalhüpertensiooni avastamine
 - 2.3 Pulmonaalhüpertensiooni kliinilise klassi kindlakstegemine
 - 2.4 Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (klass I) hindamine
3. Raskusastme ja prognoosi hindamine
4. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi
5. Ravi algoritm
6. Seotud seisundid
7. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon lastel
8. Lühendite seletus

Soovitused on toodud tabelis 3 ja need tähistavad järgmist:

Klass I	Tõenduspõhine ja/või üldine arvamus, et vastav ravi või protseduur on soodne, kasulik ja efektiivne.
Klass II	Vastuolulised tõendid ja/või arvamuste lahknevus ravi või protseduuri kasulikkuse/efektiivsuse kohta.
Klass IIa	Kaalukad tõendid/arvamus kasulikkuse/efektiivsuse poolt.
Klass IIb	Kasulikkus/efektiivsus on vähem tõestatud.
Klass III	Tõenduspõhine või üldine arvamus, et ravi või protseduur ei ole kasulik või efektiivne ning võib mõningatel juhtudel olla ohtlik.

Tõendusmäär A	Andmed on saadud mitmest randomiseeritud kliinilisest uuringust või metaanalüüsist.
Tõendusmäär B	Andmed on saadud ühest randomiseeritud kliinilisest uuringust või suurtest mitterandomiseeritud uuringutest.
Tõendusmäär C	Spetsialistide ühtne arvamus ja/või väikesed uuringud, retrospektiivsed uuringud, registrid.

1. Definiitsioonid ja klassifikatsioon

Pulmonaalhüpertensiooni (PH) defineeritakse kui keskmist kopsuarteri rõhku (PAP) > 25 mmHg puhkeolekus või > 30 mmHg koormusel. PH kehtiv klassifikatsioon on toodud tabelis 1.

Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni (PAH) (klass I) defineeritakse kui haiguste gruppi, mida iseloomustab kopsuringe vaskulaarse resistentsuse (PVR) progresseeruv suurenemine, mis viib parema vatsakese puudulikkuse ja enneaegse surmani. 1980. aastate keskpaigas (enne haigusspetsiifilise ravi kasutamist) oli idiopaatilise PAHiga (IPAH) (mida varem nimetati primaarseks pulmonaalhüpertensiooniks (PPH)) patsientidel keskmine elulemus diagnoosimisest 2,8 aastat.

PAH hõlmab IPAH ja pulmonaalhüpertensiooni, mis on seotud erinevate haigusseisunditega, nagu süsteemsed sidekoehaigused (CTD), kaasasündinud šundid süsteemsest vereringest kopsuringesse, portaalhüpertensioon ja HIV-infektsioon.

Kõigi nende haigusseisundite puhul tekivad sarnased pulmonaalse mikrotsirkulatsiooni obstruktiivsed patoloogilised muutused, mis viitavad ühistele patobioloogilistele protsessidele PAHi põhjustavate haiguste seas.

Tabel 1: Pulmonaalhüpertensiooni kliiniline klassifikatsioon – Veneetsia 2003

1. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)
 - 1.1. Idiopaatiline (IPAH)
 - 1.2. Perekondlik (FPAH)
 - 1.3. Seotud järgnevaga (APAH):
 - 1.3.1. Süsteemne sidekoehaigus
 - 1.3.2. Kaasasündinud šunt süsteemsest vereringest kopsuringesse
 - 1.3.3. Portaalhüpertensioon
 - 1.3.4. HIV-infektsioon
 - 1.3.5. Ravimid ja toksiidid
 - 1.3.6. Muud (kilpnäärmehaigused, glükogeeni salvestustõbi, Gaucher' tõbi, pärilik hemorraagiline teleangiiektaasia, hemoglobiнопaatid, müeloproliferatiivsed haigused, splenektoomia)
 - 1.4. Seotud olulisel määral veenide või kapillaaride haigusega
 - 1.4.1. Pulmonaalne venooklusiivne haigus (PVOD)
 - 1.4.2. Pulmonaalne kapillaarne hemangiomaatoos (PCH)
 - 1.5. Vastsündinute persisteruv pulmonaalhüpertensioon (PPHN)
2. Pulmonaalhüpertensioon vasaku südamepoole haiguste korral
 - 2.1. Vasaku koja või vatsakese haigused
 - 2.2. Vasaku südamepoole klappide haigusseisundid
3. Pulmonaalhüpertensioon seoses kopsuhaiguste ja/või hüpoksiaga
 - 3.1. Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus
 - 3.2. Interstitsiaalne kopsuhaigus
 - 3.3. Uneaegsed hingamishäired
 - 3.4. Alveolaarne hüpoventilatsioon
 - 3.5. Pikaajaline kõrgustes viibimine
 - 3.6. Arenguhäired
4. Pulmonaalhüpertensioon krooniliste trombootiliste ja/või trombembooliliste haiguste tõttu
 - 4.1. Proksimaalsete kopsuarterite trombembooliline obstruktsioon
 - 4.2. Distaalsete kopsuarterite trombembooliline obstruktsioon
 - 4.3. Mittetrombootiline kopsuarteri emboolia (kasvajad, parasiidid, võõrkehad)
5. Muu
Sarkoidoos, histiotsütoos X, lümfangiioleiomüomatoos, kopsuveresoonte kompressioon (lümfisõlmede suurenemine, kasvaja, fibroseeriv mediastiniit)

2. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni diagnoosimine

Diagnostiline lähenemine eeldab mitmeid uuringuid, mille eesmärk on kinnitada pulmonaalhüpertensiooni kliinilist kahtlust, teha kindlaks kliiniline klass ja spetsiifiline põhihaigus (tabel 1) ning hinnata funktsionaalset ja hemodünaamilist kahjustust (joonis 1). Järjestikust astmelist lähenemist võib kasutada isegi juhul, kui mõned uuringud annavad samaaegselt erinevatele staadiumidele vastavat informatsiooni. Praktikas saab eristada järgmist nelja etappi:

- 2.1 Pulmonaalhüpertensiooni kliiniline kahtlus
- 2.2 Pulmonaalhüpertensiooni avastamine
- 2.3 Pulmonaalhüpertensiooni kliinilise klassi kindlakstegemine
- 2.4 Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni hindamine (tüüp, funktsionaalne võimekus, hemodünaamika)

2.1 Pulmonaalhüpertensiooni kliiniline kahtlus

Sümptomid
Skriining
Juhuslik leid

Sümptomid

Kliiniline kahtlus pulmonaalhüpertensioonile peaks tekkima juhul, kui esinevad vastavad sümptomid, nagu hingeldus, väsimus, nõrkus, rindkerevalu, minestus ja kõhupuhitumine. Rahuolekus tekivad sümptomid vaid väga kaugelearenenud juhtudel.

Skriining

Pulmonaalhüpertensiooni saab avastada ka asümptomaatilistel patsientidel, kes läbivad skriiningprogrammid, kuna neil esinevad haigusseisundid, mis võivad olla seotud PAHiga (süsteemsed sidekoehaigused, portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon ja kaasasündinud südamehaigused šundiga süsteemsest vereringest kopsuringesse).

Juhuslik leid

Lõpuks võib pulmonaalhüpertensiooni kahtlus tekkida juhuslike elektrokardiograafiliste, rindkere röntgenülevõtte või ehokardiograafiliste leidude põhjal.

2.2 Pulmonaalhüpertensiooni avastamine

Arstlik läbivaatus

EKG

Rindkere röntgenülesvõte

Doppler-ehhokardiograafia

PH avastamine eeldab teatud rutiinseid uuringuid, nagu kliiniline arstlik läbivaatus, EKG, rindkere röntgenülesvõte ja transtorakaalne Doppler-ehhokardiograafia.

Objektiivne leid

Pulmonaalhüpertensiooni esmane objektiivne leid: südametõuge vasakul parasternaalsel, teise tooni rõhutatud pulmonaalne komponent, pansüstoolne kahin trikuspidaalregurgitatsioonist, diastoolne kahin pulmonaalklapi puudulikkusest ja parema vatsakese kolmas toon. Jugulaarveenide täitumine, hepatomegalia, perifeersed tursed, astsiit ja jahedad jäsemed iseloomustavad patsiente, kellel on kaugemale arenenud staadium parema vatsakese puudulikkusega puhkeolekus. Esineda võib ka tsentraalset ja/või perifeerset tsüanoosi. Hingamiskahin on tavaliselt normaalne.

EKG

EKG võib viidata pulmonaalhüpertensioonile või toetada selle diagnoosi, demonstreerides parema vatsakese hüpertroofiat ja ülekoormust ning parema koja laienemist. Samas ei välista normaalne EKG raske pulmonaalhüpertensiooni olemasolu.

Rindkere röntgenülesvõte

Muutused rindkere röntgenülesvõttel esinevad 90%-l juhtudest ning leiuks on kopsuarterite tsentraalse osa dilatatsioon perifeeria „äralangemisega”. Tekkida võib parema koja ja vatsakese laienemine. Rindkere röntgenülesvõtte abil saab välistada kaasuvaid seisundeid, nagu mõõdukas kuni raske kopsuhaigus või pulmonaalne venoosne hüpertensioon vasaku südamepoole patoloogia tõttu.

Transtorakaalne Doppler-ehhokardiograafia

Transtorakaalne Doppler-ehhokardiograafia on suurepärase mitteinvasiivne skriiningmeetod patsiendile, kellel kahtlustatakse pulmonaalhüpertensiooni. Uuring aitab hinnata süstoolse trikuspidaalregurgitatsiooni voolukiirust ning selle alusel arvutada parema vatsakese ja kopsuarteri süstoolset rõhku.

Lähtudes kopsuarteri rõhkude Doppler uuringu normiväärtustest, defineeritakse kergelt pulmonaalhüpertensiooni kui kopsuarteri süstoolset rõhku umbes 36-50 mmHg või puhkeoleku trikuspidaalregurgitatsiooni kiirust 2,8-3,4 m/sek (eeldades normaalset parema koja rõhku 5 mmHg). Tuleb märkida, et ka selle definitsiooni puhul on oodata teatud hulka valepositiivseid diagnoose, eriti eakatel patsientidel, ning vajalik on parema südamepoole kateteriseerimine diagnoosi kinnitamiseks, eriti sümptomaatilistel patsientidel (NYHA funktsionaalne klass II-III).

Asümptomaatilistel isikutel (NYHA klass I) tuleb välistada kaasuv süsteemne sidekoehaigus ning korrata ehkardiograafiat kuue kuu pärast. Suure kliinilise kahtluse korral tuleb kaaluda valenegatiivsete Doppler-ehkardiograafia tulemuste võimalikkust. Täiendavateks ehkardiograafilisteks ja Doppler'i muutusteks on parema vatsakese dilatatsioon, vatsakeste funktsiooni langus, vasaku vatsakese mõõtmete vähenemine, alumise õõnesveeni dilatatsioon ja perikardiefusioon. Transtorakaalne ehkardiograafia võimaldab ka vasaku südamepoole klapihaiguste ja müokardihaiguste (kliiniline klass 2, nt vasaku südamepoole haigustega seotud pulmonaalhüpertensioon, tabel 1) ning kaasasündinud südamehaiguste diferentsiaaldiagnostikat. Kontrastaine intravenoosne süstimine võib aidata kindlaks teha kodade vaheseina defekte, mille kinnitamiseks tuleb teha söögitorukaudne ehkardiograafia.

2.3 Pulmonaalhüpertensiooni kliinilise klassi kindlakstegemine

Kopsufunktsiooni testid & arteriaalse vere gaasid

Ventilatsiooni/perfusiooni uuring

↓
Kõrglahutuslik kompuutertomograafia (KT)

↓
**Kopsuarterite angiograafia
Kontrastainega spiraal-KT (e. KT-angiograafia)**

Kopsufunktsiooni testid

Kliinilise klassi kindlakstegemine (tabel 1) vajab täiendavaid uuringuid, näiteks kopsufunktsiooni testid (sealhulgas arteriaalse vere gaaside määramine) aitavad ära tunda parenhümatoosete kopsuhaigustega (kliiniline klass 3, tabel 1), nimelt kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kopsufibroosiga patsiente. PAH patsientidel on tavaliselt vähenenud kopsude difusioonivõime süsinikmonooksiidile (DL_{CO}) (tüüpiliselt vahemikus 40-80% normist) ning esineb kuni mõõdukas kopsumahu vähenemine. Hapniku osarõhk arteriaalses veres (PaO_2) on normaalne või ainult veidi madalam normist ning süsinikdioksiidi osarõhk arteriaalses veres ($PaCO_2$) on vähenenud alveolaarse hüperventilatsiooni tulemusena.

Ventilatsiooni ja perfusiooni (V/Q) uuring

See uuring on vajalik kroonilise tromboemboolilise pulmonaalhüpertensiooni (CTEPH, kliiniline klass 4, tabel 1) avastamiseks. PAH korral võib kopsude V/Q uuring olla täiesti normaalne, ent võivad esineda ka perfusiooni väikesed perifeersed mittesegmentaalsed defektid. Need on normaalselt ventileeritud ja seega kujutavad endast V/Q mittevastavust. CTEPH korral esinevad tavaliselt normaalse ventilatsiooniga lobaarsed või segmentaarsed perfusioonidefektid. Ventilatsioonidefektidele mittevastavad perfusioonidefektid esinevad ka pulmonaalse venooklusiivse haiguse korral. Selline patsient vajab hoolikat täiendavat uurimist (vt lõik - Rindkere kõrglahutuslik KT). Parenhümatoosse kopsuhaigusega patsientidel *vastavad* perfusioonidefektide ventilatsioonidefektid.

Rindkere kõrglahutuslik KT

Rindkere kõrglahutuslik KT (HRCT) võib olla vajalik parenhümatossete kopsuhaigustega (kliiniline klass 3, tabel 1) patsientide puhul, et paremini iseloomustada kopsude parenhümatosseid muutusi. HRCT võib olla näidustatud juhtudel, kui rindkere röntgenülesvõttel visualiseeruvad interstitsiaalsed infiltraadid, kuid puuduvad vasaku vatsakese puudulikkuse tunnused. Neil juhtudel viitab difuusne tsentraalne mattklaasi tüüpi varjustus ja sagarike vaheseinte paksenemine kopsude venooklusiivsele haigusele; täiendavateks leidudeks on lümfisõlmede suurenemine, pleura varjustused ja efusioonid.

Kontrastainega spiraal-KT ja kopsuarteri angiograafia

Kontrastainega spiraal-KT ja kopsuarterite angiograafia on vajalikud kopsude perfusiooniuringu ebaselgete tulemuste korral CTEPH patsientidel (kliiniline klass 4, tabel 1) või selleks, et hinnata pulmonaalse endarterektoomia näidustust. Kroonilise trombemboolilise haiguse KT tunnused on kopsuarterite täielik oklusioon, ekstsentrilised täitumisdefektid, mis sobivad trombide leiuga, rekanalisatsioon ning stenoosid või „neoveresooned”. Traditsiooniline kopsuveresoonte angiograafia on endiselt vajalik CTEPH korral, et paremini kindlaks teha patsiente, kellel võib olla kasu endarterektoomiast. Kopsuarterite angiograafia võib olla täpsem distaalsete obstruktsioonide kindlakstegemisel ning on näidustatud ka ebakindlate kontrasteeritud spiraal-KT tulemuste korral patsientidel, kellel esineb kliiniline või stsintigraafial põhinev kahtlus CTEPH-le.

2.4 Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (klass 1) hindamine

<u>Tüüp</u>	→	Doppler-ehhokardiograafia (vajadusel kontrast- ja söögitorukaudne ehkardiograafia) Vereanalüüs, HIV test, immunoloogia Kõhuõõne ultraheliuuring
<u>Koormustaluvus</u>	→	6 minuti käimistest Maksimaalne PO₂
<u>Hemodünaamika</u>	→	Parema südamepoole kateteriseerimine + vasoreaktiivsus

PAH (kliiniline klass 1, tabel 1) patsientide lõplikuks hindamiseks on vajalikud põhihaiguse lõplik definitsioon (tüüp) ning funktsionaalse võimekuse ja hemodünaamiliste parameetrite hindamine. Täiendavad uuringud, mis on vajalikud tüübi defineerimiseks, on kõhuõõne ultraheli, rutiinsed biokeemilised ja hematoloogilised analüüsid, kilpnäärme funktsioon, HIV ja immunoloogilised analüüsid. Kui põhihaigust ei leita, pannakse diagnoosiks idiopaatiline PAH.

PAH tüüp

Kontrastaine (mullitama loksutatud füsioloogilise lahuse) intravenoosne süstimine ehhokardiograafilise uuringu ajal võib aidata kindlaks teha avatud *foramen ovale*'t või *sinus venosus*-tüüpi kodade vaheseina defekte, mida ei pruugita märgata tavalise

transtorakaalse uuringu käigus. Söögitorukaudne ehkardiograafia on harva vajalik ja seda kasutatakse tavaliselt kodade vaheseina väikeste defektide olemasolu kinnitamiseks ja täpse suuruse hindamiseks.

Vajalikud on rutiinsed biokeemilised, hematoloogilised ja kilpnäärmefunktsiooni analüüsid. Süsteemseid sidekoehaigusi diagnoositakse põhiliselt kliiniliste ja laboratoorsete kriteeriumide alusel ning autoimmuunanalüüsid hõlmavad tuumavastaste antikehade (ANA), sealhulgas tsentromeeri vastaste antikehade, anti-SCL70 ja RNP määramist. Umbes ühel kolmandikul IPAH patsientidest on positiivne, kuid madal tuumavastaste antikehade tiiter (lahjendus $\geq 1:80$). Oluliselt tõusnud ANA tiitri ja/või kahtlaste kliiniliste tunnustega patsiendid vajavad täiendavaid seroloogilisi uuringuid ja reumatoloogi konsultatsiooni. Lõpuks tuleb kõigile patsientidele teha inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) seroloogiline analüüs, millele peab eelnema patsientidelt analüüsiks nõusoleku võtmine.

Maksatsirroosi ja/või portaalhüpertensiooni saab usaldusväärselt välistada kõhuõõne ultraheliuuringu abil. Kontrastainete kasutamine võib diagnoosi täpsustada. Portaalhüpertensiooni kinnitab suurenenud rõhugradient vaba ja okluseerunud maksaveeni vahel parema südamepoole kateteriseerimise ajal (RHC).

Koormustaluvus

Koormustaluvuse objektiivne hindamine PAH patsientidel on tähtis meetod haiguse raskuse ja ravitoime hindamiseks. PH korral kõige sagedamini kasutatavad koormustestid on kuue minuti käimistest (6MWT) ja kardiopulmonaalne koormustest koos gaasivahetuse mõõtmisega (CPET). 6MWT on tehniliselt lihtne, IPAH korral elulemust prognoosiv ning ka pöördvõrdelises seoses NYHA funktsionaalse staatuse raskusega. CPET võimaldab mõõta ventilatsiooni ja gaasivahetust kopsudes (VO_2) koormustesti ajal, mis annab täiendavaid „patofüsioloogilisi” andmeid lisaks standardsel koormustestil saadud andmetele. Kuid see on tehniliselt keerukam ning ei pruugi kinnitada 6MWT täheldatud paranemist. Selle võimalik seletus on CPET tundlikkuse puudumine, kui hinnatakse reageerimist ravile, millel on väiksem toime maksimaalsele kui submaksimaalsele koormusele.

Hemodünaamika

Parema südamepoole kateteriseerimine (RHC) on vajalik PAH diagnoosi kinnitamiseks, hemodünaamikahäirete raskuse hindamiseks ning pulmonaalse vasoreaktiivsuse testimiseks.

PAH defineeritakse kui keskmist PAP > 25 mmHg puhkeolekus või > 30 mmHg koormusel, kopsuarteri kinnikiilumisrõhku (PWP) ≤ 15 mmHg ja kopsuringe vaskulaarset resistentsust > 3 mmHg/l/min (Woodi ühikud). Vasaku südamepoole kateteriseerimine on vajalik harvadel juhtudel, kui ei ole võimalik usaldusväärselt mõõta PWP väärtust. PWP hindamine aitab eristada arteriaalset ja venooset PH kaasuvate vasaku südamepoole haigustega patsientidel.

RHC on tähtis ka patsientidel, kellel esineb kindel mõõdukas kuni raske PAH, kuna hemodünaamilistel näitajatel on prognoostiline tähtsus. Halvim on prognoos IPAH patsientidel, kellel on kõrgeenenud keskmine parema koja rõhk, keskmine kopsuarteri rõhk ning vähenenud südame minutimaht ja tsentraalne venoosne O₂ saturatsioon.

Mittekontrollitud uuringud on näidanud, et kaltsiumikanali blokaatorite (CCB) pikaajaline manustamine pikendab elulemust vasoreaktiivsuse testile reageerinud IPAH patsientidel (10-15%) võrreldes mittereageerinud patsientidega. On üldiselt tunnustatud, et RHC käigus tehtava pulmonaalse vasoreaktiivsuse testi abil saab kindlaks teha patsiendid, kes võivad kasu saada pikaajalisest kaltsiumikanali blokaatorite manustamisest.

Vasoreaktiivsuse testimist tohib teha ainult lühitoimeliste pulmonaalsete vasodilataatoritega esmase RHC käigus spetsiaalsetes keskustes, et viia miinimumini võimalikud riskid. Praegu testiks kasutatavad ravimid on intravenoosne prostatsükliin või adenosiin ja inhaleeritav lämmastikoksiid.

Positiivne vasoreaktiivsuse test (positiivsed testile reageerinud): keskmine PAP langeb ≥ 10 mmHg võrra ja jõuab ≤ 40 mmHg-ni suurenenud või säilinud minutimahu juures. Nendele kriteeriumidele vastab umbes 10-15% IPAH patsientidest.

Vasoreaktiivsuse testile positiivselt reageerinud patsiendid saavutavad suurima tõenäosusega püsiva ravivastuse kaltsiumikanali blokaatorite pikaajalisel suurtes annustes manustamisel ning need on ainsad patsiendid, kellel tohib seda tüüpi ravi ohutult kasutada. Empiirilist ravi kaltsiumikanali blokaatoritega ilma pulmonaalse vasoreaktiivsuse testita ei soovitata võimalike tõsiste kõrvaltoimete tõttu.

Pikaajalisele suurtes annustes CCB-ravile positiivselt reageerinuid defineeritakse kui patsiente, kellel on NYHA funktsionaalne klass I või II peaaegu normaalse hemodünaamikaga pärast mitut ravikuud ainult kaltsiumikanali blokaatoriga. Vaid umbes pooled vasoreaktiivsuse testile positiivsetest reageerinud IPAH patsientidest saavutavad pikaajalise ravivastuse CCB-le ning ainult nendel juhtudel on õigustatud CCB-ravi jätkamine monoterapiana.

Vasoreaktiivsuse testide ja pikaajalise CCB-ravi kasulikkus põhihaigusega (süsteemsed sidekoehaigused või kaasasündinud südamehaigus) seotud PAH patsientidel ei ole nii selge kui IPAH puhul. Kuid spetsialistid soovitavad, et ka neil juhtudel tuleb patsiente uurida pulmonaalse vasoreaktiivsuse suhtes ning hinnata sobivatel isikutel pikaajalist ravivastust CCB-le.

3. Raskusastme ja prognoosi hindamine

IPAH korral on prognoostilise väärtusega mitmed näitajad, kui neid hinnatakse ravieelselt ja pärast ravi. Need näitajad on toodud tabelis 2. Kliinilises praktikas on ühe näitaja

prognostiline väärtus üksikul patsiendil vähemtähtis kui mitme samaaegse näitaja väärtus (tabel 2).

Väga vähe on informatsiooni teiste haigusseisundite, nagu süsteemsete sidekoehaiguste, kaasasündinud süsteemsest vereringest kopsuringesse šuntide, HIV-infektsiooni või portaalhüpertensiooniga seotud PAH kohta. Antud tingimustes võivad üldist lõpptulemust mõjutada täiendavad tegurid. Tegelikult on süsteemsete sidekoehaigustega seotud PAH halvema prognoosiga kui IPAH, samal ajal kui kaasasündinud süsteemsest vereringest kopsuringesse šuntidega seotud PAHil on aeglasemalt progresseeruv kulg kui IPAHil.

Tabel 2:
Prognostilised parameetrid idiopaatilise pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (IPAH) patsientidel

Kliinilised parameetrid

- Ravieelne NYHA funktsionaalne klass
- NYHA funktsionaalne klass pikaajalise epoprostenoolravi ajal
- Anamneesis parema vatsakese puudulikkus

Koormustaluvus

- Ravieelne 6 minuti käimistesti (6MWT) distant
- 6MWT distant pikaajalise epoprostenoolravi ajal
- Ravieelne maksimaalne VO₂

Ehhokardiograafilised näitajad

- Perikardiefusiooni suurus
- Parema koja mõõtmed
- Vasaku vatsakese ekstsentrilisuse indeks
- Doppleri parema vatsakese (Tei) indeks
- Värv-Doppleri trikuspidaalregurgitatsioonijoa pindala

Hemodünaamika

- Rõhk paremas kojas
- Keskmise PAP
- Südame minutimaht
- Segavenoosse vere küllastatus hapnikuga
- Positiivne pulmonaalse vasoreaktiivsuse test
- Kopsuringe pulmonaalse resistentsuse langus < 30% pärast 3-kuulist ravi epoprostenooliga

Vereanalüüsid

- Kusihape (hüperurikeemia diagnoosimiseks)
- Ravieelne aju natriureetiline peptiid (BNP)
- Aju natriureetiline peptiid (BNP) pärast 3 kuud kestnud ravi
- Troponiin

- Plasma noradrenaliin
- Plasma endoteliin-1

4. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi

Tabel 3: Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi soovitude klassid ja efektiivsuse tõendusmäärad

Tabelis on toodud ka PAHi ravivõimaluste riigispetsiifiline kasutus (registreeritud ravimid ja näidustused).

Ravi	Soovitude klassid	Tõendusmäärad	Riik	Ravimi omaduste kokkuvõte	
				Etioloogia	NYHA
Üldised meetmed	IIa	C	-	-	-
Suukaudsed antikoagulandid	IIa*	C	-	-	-
Diureetikumid	I	C	-	-	-
Digoksiin	IIb	C	-	-	-
Hapnik ⁺	IIa	C	-	-	-
Kaltsiumikanali blokaatorid	I ⁺⁺	C	-	-	-
Epoprostenool	I [§]	A	Euroopa** USA Kanada	IPAH IPAH & PAH-CTD	III-IV III-IV
Treprostiniil (s.c.)	IIa	B	USA Prantsusmaa	PAH PAH	II-III-IV III
Treprostiniil (i.v.)	IIa	B	USA	PAH	III-IV
Iloprost (inhaleeritav)	IIa***	B***	Euroopa Liit Austraalia USA	IPAH IPAH, PAH-CTD ja CTEPH PAH	III III-IV III-IV
Iloprost (intravenoosne)	IIa	C	Uus-Meremaa	PAH	III-IV
Beraprost	IIb	B	Jaapan Korea	IPAH	II-III-IV
Bosentaan	I ⁺⁺⁺	A***	Euroopa Liit USA Kanada	PAH PAH PAH	III III-IV III-IV
Sitaksentaan ⁺⁺⁺⁺		B***	-	-	-
Ambrisentaan ⁺⁺⁺⁺		C***	-	-	-
Sildenafil	I [§]	A	Euroopa Liit USA	PAH PAH	III -
Kombinatsioonravi	IIb***	C***	-	-	-
Kodade balloonseptostoomia	IIa	C	-	-	-
Kopsude transplantatsioon	I	C	-	-	-

Lühendid vt lühendite seletus brošüüri lõpus

* IIa IPAH, IIb teiste PAH seisundite puhul.

⁺ Kui arteriaalse vere küllastatus hapnikuga on < 90%.

⁺⁺ Ainult patsientidel, kes reageerivad pulmonaalse vasoreaktiivsuse testile, I IPAH, IIb teiste PAH seisundite puhul.

[§] IIa C seisundite puhul, mis ei ole IPAH või süsteemsete sidekoehaigustega seotud PAH.

** Epoprostenool ei ole Euroopas registreeritud Euroopa Liidu tsentraliseeritud protseduuri kaudu (EMA), kuid on registreeritud mitmes Euroopa riigis rahvuslikult.

*** Vastavalt uute uuringute tulemustele, mis on saadud pärast ravijuhise esimese versiooni publitseerimist, on soovitude klasside ja tõendusmäärade osas ette näha järgmisi muutusi:

INHALEERITAV ILOPROST: soovitude klass Iia, tõendusmäär B → vastavalt I ja A (uued andmed USAs läbiviidud teisest randomiseeritud uuringust – STEP uuring – inhaleeritava iloprosti ja bosentaani kombinatsiooni efektiivsuse kohta).

BOSENTAAN: tõendusmäär C → B patsientidel, kelle PAH on seotud kaasasündinud süsteemsest vereringest kopsuringesse šuntidega (uued andmed randomiseeritud uuringust BREATHE 5).

SITAKSENTAAN: tõendusmäär B → A (uued andmed teisest randomiseeritud uuringust – STRIDE 2— sitaksentaani efektiivsuse kohta PAH patsientidel).

AMBRISENTAAN: tõendusmäär C → A (uued andmed kahest randomiseeritud uuringust – ARIES-1 ja ARIES-2 – ambrisentaani efektiivsuse kohta PAH patsientidel).

KOMBINATSIOONRAVI: soovitude klass Iib, tõendusmäär C → Iia ja B (uued andmed USAs läbiviidud esimesest randomiseeritud uuringust – STEP uuring – inhaleeritava iloprosti ja bosentaani kombinatsiooni efektiivsuse kohta).

+++ Iia B NYHA klass IV puhul, Iia C seisundite korral, mis ei ole IPAH või PAH, mis on seotud süsteemsete sidekoehaiguste või kaasasündinud süsteemsest vereringest kopsuringesse šuntidega.

++++ Neid ravimeid saavad praegu kasutada ainult patsiendid, kes osalevad kliinilistes uuringutes ning soovitude klassid puuduvad.

Üldised meetmed

Hõlmavad igapäevase tegevuse kohandamist (vähendamist), kõrguste vältimist üle 1500 meetri, kopsuinfektsioonide ennetamist, rasestumisvastast kaitset, raseduse katkestamist, psühholoogilist abi ja plaanilise üldkirurgilise ravi juhtimist. Rasedus ja sünnitus on PAH patsientidel seotud kahjustuste ja surma suurenenud esinemissagedusega (30-50%), mistõttu peavad fertiilses eas naised kasutama sobivat rasestumisvastast meetodit.

Ameerika Südameassotsiatsiooni ja Ameerika Kardioloogia Kolleegiumi konsensuse põhjal soovitatakse rasedusest hoidumist või selle katkestamist naistel, kellel esineb tsüanootiline kaasasündinud südamehaigus, PH ja Eisenmengeri sündroom.

Suukaudsed antikoagulandid

Tõendid suukaudse antikoagulantravi soodsatest toimetest IPAH või anoreksigeenidega seotud PAH patsientidel põhinevad ühekeskuseliste uuringute retrospektiivsel analüüsil. INR sihtväärtus IPAH patsientidel jääb enamikes Põhja-Ameerika keskustes vahemikku 1,5-2,5 ja Euroopa keskustes vahemikku 2,0-3,0. IPAH patsientidel antikoagulantide kasutamist toetavad tõendid võib üle kanda teistele patsientidele, kellel esinevad muud PAH vormid, kuid eeldusel, et kaalutakse hoolikalt riski ja kasu suhet.

Diureetikumid

Dekompenseeritud parema vatsakese puudulikkusega patsientidel tekib vedelikupeetus, mille tagajärjel tekib tsentraalse veenirõhu tõus, pais kõhuorganites, perifeersed tursed ja kaugelearenenud juhtudel ka astsiit. Sobiv diureetiline ravi parema vatsakese puudulikkuse korral võimaldab PAH patsientide selget sümptomaatilist ja kliinilist paranemist, kuigi spetsiifilisi randomiseeritud kontrollitud kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud. Uute ravivõimaluste hiljutistes randomiseeritud kliinilistes uuringutes said 49-70% patsientidest ravi diureetikumidega.

Hapnik

Enamikel PAH patsientidel (välja arvatud neil, kellel on kaasuv kaasasündinud südamehaigus) esineb vaid kerge arteriaalne hüpokseemia puhkeolekus. Mõnedel väljendunud hüpokseemiaga patsientidel võib leida *foramen ovale* teisese avanemise. Patsientidel, kelle PAH on tingitud kaasasündinud südameriketest, on hüpokseemia

seotud vasakult paremale šundi suuna muutusega ning see ei allu hapniku suuremale sissehingamisele. Praegu puuduvad ühesed andmed pikaajalise hapnikravi toime kohta PAH korral. Kuid üldjuhul peetakse tähtsaks hoida hapniku saturatsioon pidevalt üle 90%.

Digitaalis ja inotroopsed ravimid

Digitaalse kasutamine refraktaarse parema vatsakese puudulikkusega PAH patsientidel põhineb pigem arsti hinnangul kui teaduslikel efektiivsuse andmetel. Digitaalset võib kasutada harvaesinevatel PAH juhtudel, millega kaasneb kodade virvendus või laperdus, et aeglustada vatsakeste löögisagedust. Digoksiini manustati 18-53%-le patsientidest, kes osalesid PAHi hiljutistes randomiseeritud kliinilistes uuringutes. Enamikes spetsialiseeritud keskustes kasutatakse lõppstaadiumis PAHi raviks i.v. dobutamiini. See võib viia erinevat aega püsiva kliinilise paranemiseni, nagu raske vasaku vatsakesegi puudulikkuse korral.

Kaltsiumikanali blokaatorid

Ravi suurtes annustes kaltsiumikanali blokaatoritega on kohustuslik pulmonaalsele vasoreaktiivsuse testile positiivselt reageerinud patsientidel (definiitsioon vt diagnoosimise osa). Vajalik on optimaalselt talutavate ravimi annuste hoolikas tiitrimine (kuni 120-240 mg päevas nifedipiini ja 240-720 mg päevas diltiaseemi puhul). Puuduvad andmed uue põlvkonna kaltsiumikanali blokaatorite (nt amlodipiini ja felodipiini) efektiivsuse, talutavuse ja efektiivsete annuste kohta antud patsientidel. Hinnata tuleb pikaajalist ravivastust (3-6 kuu möödudes) ning NYHA I-II klassi ja märkimisväärselt paranenud hemodünaamikaga patsiendid võivad jätkata kaltsiumikanali blokaatorite kasutamist monoterapiana.

ET-1 retseptorite antagonistid

Tõendid endoteliini süsteemi (osaleb vasokonstriksioonis ja proliferatsioonis) aktivatsioonist PAH korral põhjendavad endoteliini antagonistide kasutamist PAH patsientidel. Kõige tõhusam viis endoteliini süsteemi antagoniseerimiseks on kasutada endoteliini retseptorite antagonistide, mis blokeerivad ET_A või nii ET_A kui ET_B retseptoreid.

Praegu on ainus selle rühma heakskiidetud ravim suukaudselt aktiivne ET_A ja ET_B retseptorite antagonist bosentaan. Bosentaani on hinnatud kahes randomiseeritud uuringus, mis on näidanud koormustaluvuse, funktsionaalse klassi, hemodünaamika, ehhokardiograafiliste ja Doppleri näitajate paranemist ning kliinilise seisundi halvenemiseni kuluva aja pikenemist. Täiendavad pikaajalised uuringud on näidanud toime püsimist aja jooksul. Maksasaensüümide aktiivsuse suurenemine tekkis 10% ravitutest, kes said 125 mg kaks korda päevas, mis leiti olevat annusest sõltuv ja pöörduv pärast annuse vähendamist või ravimi ärajätmist. Sel põhjusel on vajalik maksafunktsiooni igakuine kontroll.

Kaks selektiivset suukaudselt aktiivset ET_A retseptorite antagonistide on praegu uurimisel: sitaksentaani (100 mg üks kord päevas) on uuritud kahes III faasi uuringus, mis on näidanud koormustaluvuse ja hemodünaamika paranemist, ning ambrisentaani on

hinnatud ühes II faasi ja kahes III faasi uuringus, kus on ilmnenud koormustaluvuse ja hemodünaamika paranemine ning kliinilise seisundi halvenemiseni kuluva aja pikenemine. Maksafunktsiooni häirete esinemissagedus on sitaksentaani puhul 3-4% ja ambrisentaani puhul veel väiksem. Sitaksentaan mõjutab varfariini metabolismi.

Prostanoidid

PAH patsientidel on kirjeldatud vasodilatatiivses ja antiproliferatiivses toimes osalevate prostatsükliini metaboolsete radade düsregulatsiooni, mis põhjendab veenvalt prostatsükliini terapeutilist kasutamist PAH patsientidel.

Epoprostenooli (prostatsükliini sünteetiline sool) pideva intravenoosse manustamise efektiivsust on uuritud kolmes kliinilises mittepimeuuringus idiopaatilise ja süsteemse skleroosiga seotud PAH korral. Epoprostenooli toimel paranevad mõlema kliinilise seisundi sümptomid, samuti koormustaluvus ja hemodünaamika ning see on ainus ravim, mille puhul on kliinilistes uuringutes tõestatud elulemuse pikenemine idiopaatilise vormi korral. Optimaalne annus on erinevatel patsientidel erinev, jäädes enamasti vahemikku 20-40 ng/kg/min. Manustamissüsteemiga seotud tõsisteks kõrvaltoimeteks on infusioonipumba rikked, paikne infektsioon manustamiskohas, tsentraalveeni kateetri ummistus ja sepsis. Epoprostenooli võib kasutada ka NYHA klass III patsientidel, kes ei allu ravile endoteeliini retseptorite antagonistide või teiste prostanoididega. Mõned autorid kasutavad endiselt poprostenooli esmavaliku ravimina NYHA klass III patsientidel ravimi tõestatud elulemust pikendava toime tõttu.

Prostatsükliini kliinilist kasutamist PAH patsientidel on laiendanud stabiilsete analoogide sünteesimine, millel on erinevad farmakokineetilised omadused, kuid sarnane farmakodünaamiline toime.

Prostanoidide seas manustatakse treprostiniili nahaalusi mikroinfusioonipumpade ja väikeste subkutaansete kateetrite abil. Treprostiniili toimet uuriti selle haiguse suurimas ülemaailmses uuringus, kus ilmnes koormustaluvuse ja hemodünaamika paranemine ning kliiniliste tüsistuste vähenemine. Treprostiniili kõige sagedasem kõrvaltoime oli infusioonikoha valu. Selle ravimi intravenoosse ja inhaleeritava kasutamise uuringud on käimas.

Inhaleeritavat iloprosti (6-9 korduvat inhalatsiooni päevas) on hinnatud ühes kliinilises uuringus, kus ilmnes koormustaluvuse, sümptomite ja kopsuringe vaskulaarse resistentsuse paranemine ning kliiniliste tüsistuste vähenemine. Teine uuring patsientidel, keda oli juba ravitud bosentaaniga, on andnud samu tulemusi.

Beraprost on esimene keemiliselt stabiilne ja suukaudselt aktiivne prostatsükliini analoog. Kaks kliinilist uuringut on näidanud koormustaluvuse paranemist, mis kahjuks püsib ainult kuni 3-6 kuud.

5. tüüpi cGMP-fosfodiesteraasi inhibiitorid

5. tüüpi cGMP-fosfodiesteraasi leidub kopsuringes rohkelt ning kroonilise PH korral PDE-5 geeni ekspressioon ja aktiivsus suurenevad. 5. tüüpi cGMP-fosfodiesteraasi

inhibeerimisel suureneb cGMP rakusisene kontsentratsioon, mis omakorda kutsub esile relaksatsiooni ja antiproliferatiivse toime veresoonte silelihasrakkudele.

Suukaudselt aktiivset 5. tüüpi cGMP-fosfodiesteraasi inhibiitorit sildenafili on hinnatud uuringus, kus osales 278 patsienti (kes said ravi sildenafiliga annuses 20, 40 või 80 mg kolm korda päevas). Kõigi kolme annuse puhul täheldati koormustaluvuse, funktsionaalse klassi ja hemodünaamika paranemist. Annus 20 mg kolm korda päevas on heaks kiidetud FDA ja EMEA poolt PAH patsientide raviks (tabel 3).

5. tüüpi cGMP-fosfodiesteraasi inhibiitori talalafiili uuring PAH patsientidel on praegu käimas.

Kombinatsioonravi

Kombinatsioonravi puhul võib alustada kahe (või enama) ravimi samaaegset kasutamist või lisada teise (või kolmanda) ravimi eelnevale ravile, mis on ebapiisav. Praegu ei ole teada, kumb strateegia on parem.

Kombinatsioonravi võib kaaluda patsientidel, kelle seisund ei parane või halveneb esmavaliku ravi toimet, kuigi andmed kombinatsioonravi kohta piirduvad praegu kahe kontrollitud kliinilise uuringuga, kus kombineeriti vastavalt bosentaani ja epoprostenooli (samaaegne ravi alustamine) ning inhaleeritav iloprost lisati bosentaaniga ravitud patsientide raviskeemi. Läbi on viidud ka erinevad ühekeskuselised mitterandomiseeritud uuringud erinevate kombinatsioonidega.

Muud ravivõimalused

Kodade balloonseptostoomia tehakse raskesti haigetele patsientidele palliatiivse ravina enne kopsude transplantatsiooni. See protseduur tuleb teha spetsialiseeritud keskustes.

Mõlema kopsu või südame-kopsu transplantatsioon on näidustatud patsientidel, kellel on kaugelearenenud NYHA klass III ja klass IV sümptomid, mis ei allu olemasolevatele ravivõimalustele. 3- ja 5-aasta elulemus pärast kopsude ja südame-kopsu transplantatsiooni on vastavalt umbes 55% ja 45%.

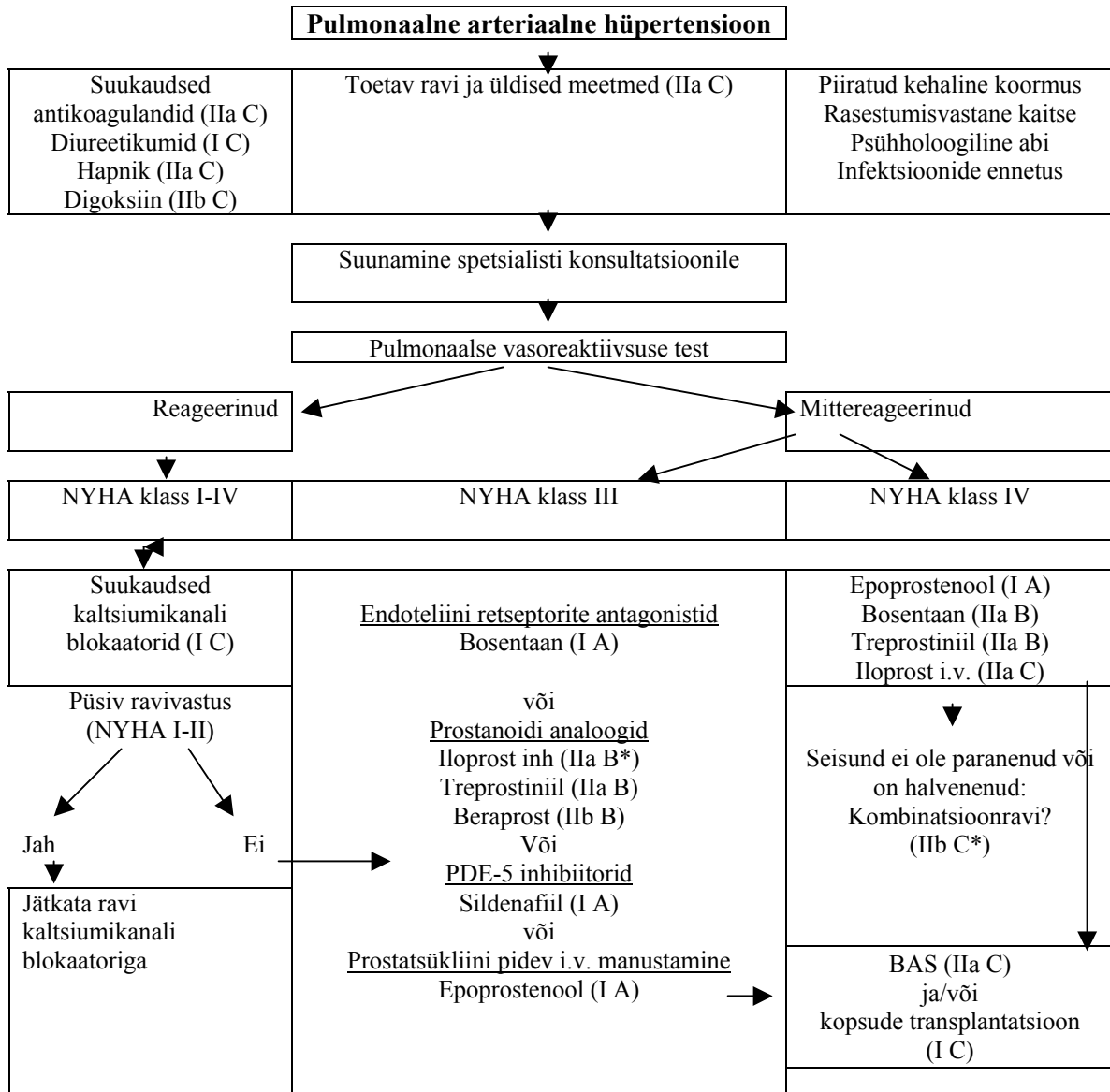
5. Ravi algoritm (joonis 1)

- PH ravi algoritm on toodud joonisel 1. Algoritm sobib NYHA klass III või IV idiopaatilise PAH korral või patsientidele, kellel esineb süsteemsete sidekoehaigustega seotud PAH. Nende soovitude ülekandmine teistele PAH alagruppidele peab toimuma ettevaatusega.
- Soovitatav esialgne lähenemine on üldiste meetmete rakendamine ja toetava ravi alustamine.
Hindamise ja olemasolevate ravivõimaluste keerukuse tõttu on tungivalt soovitatav, et siit edasi suunataks PAH patsiendid spetsialiseeritud keskusesse.
- Idiopaatilise PAHiga patsientidel tuleb alustada suukaudset antikoagulantravi. INR soovitatav sihtväärtus jääb vahemikku 1,5-3,0. Antikoagulantravi soovitatakse ka teiste PAH vormide puhul, kui puuduvad verejooksu riskitegurid.
- Sobivast diureetilise ravist saab parema vatsakese puudulikkuse korral selget sümptomaatilist ja kliinilist kasu.
- Hoolimata asjaolust, et praegu puuduvad ühesed andmed pikaajalise hapnikravi kohta PAH korral, peetakse üldjuhul tähtsaks hoida hapniku saturatsioon pidevalt üle 90%.
- Digitaalse kasulikkus on vaieldav ning lõpp-stadiumis parema vatsakese puudulikkuse korral võib kasutada i.v. inotroopseid ravimeid, näiteks dobutamiini.
- Ravi suurtes annustes kaltsiumikanali blokaatoritega on kohustuslik pulmonaalsele vasoreaktiivsuse testile reageerinutel. Tuleb hinnata pikaajalist ravivastust (3-6 kuu möödudes) ning patsiendid, kellel on NYHA klass I-II ja kes on saavutanud märkimisväärse hemodünaamika paranemise, võivad jätkata kaltsiumikanali blokaatorite kasutamist monoterapiana.
- Vasoreaktiivsuse testile mittereageerinud, kellel on NYHA funktsionaalne klass I ja II ning puuduvad halvad prognostilised näitajad (tabel 2), peavad jätkama üldiste meetmete rakendamist ja toetavat ravi hoolika arstliku järelevalve all.
- Vasoreaktiivsuse testile mittereageerinutel või reageerinutel, kellel püsib NYHA funktsionaalne klass III, tuleb kaaluda ravi endoteliini retseptori antagonistiga, 5. tüüpi cGMP-fosfodiesteraasi inhibiitori või prostanoidiga. Ka vasoreaktiivsuse testile mittereageerinud, kellel on NYHA funktsionaalne klass I ja II ning mitmed halva prognoosi näitajad (tabel 2), tuleb ravida sama strateegia järgi.
- Kuna nimetatud kolme rühma ravimeid ei ole otseselt omavahel võrreldud, ei ole võimalik määratleda, milline neist on „esmaavaliku ravim”. Seetõttu sõltub ravimi valik mitmesugustest teguritest, milleks on muuhulgas see, kas ravim on registreeritud, samuti selle manustamistee, kõrvaltoimete profiil, patsiendi eelistused, arsti kogemus ja ravi maksumus.
- Kombinatsioonravi võib kaaluda patsientidel, kelle seisund ei parane või halveneb esmaavaliku ravi toimel, kuigi andmed kombinatsioonravi kohta on piiratud. Seda strateegiat tohib kasutada ainult spetsialiseeritud keskustes.
- Epoprostenooli pidevat i.v. manustamist võib esmaavaliku ravina kaaluda patsientidel, kellel on NYHA funktsionaalne klass IV, kuna nendel patsientidel on ravi viinud elulemuse pikenemiseni. Samas tuleb need patsiendid panna kopsude transplantatsiooni järjekorda ning paranemise korral sealt maha võtta. Kuigi nii

bosentaan kui treprostiniil on näidustatud NYHA klass IV patsientidele, peab enamik spetsialiste neid teisese valiku ravimiteks raskesti haigetele patsientidele. Kuigi iloprosti intravenoosse manustamise kontrollitud uuringuid ei ole läbi viidud, on see prostatsükliini analoog registreeritud Uus-Meremaal*. (*i.v. iloprosti kasutatakse riikides, kus i.v. epostenool ei ole saadaval. Märge, et üks ravimiamet on ravimi kasutamise heaks kiitnud, tuleb lisada rahvusvahelistesse juhistesse nagu käesolev).

- Kodade balloonseptostoomia tehakse raskesti haigetele patsientidele palliatiivse ravina enne kopsude transplantatsiooni. Mõlema kopsu või südame-kopsu transplantatsioon on näidustatud patsientidele, kellel on kaugelarenenud NYHA klass III ja klass IV sümptomid, mis ei allu olemasolevatele ravivõimalustele.

Joonis 1: Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi algoritm



*Soovituste klassi ja tõendusmäära oodatavad muutused, vt tabel 3 ja sellele järgnevad selgitused.

6. Seotud seisundid

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, mis on seotud kaasasündinud südameriketega, mis hõlmab šunti süsteemsest vereringest kopsuringesse ja Eisenmengeri sündroomi.

- Kopsuveresoonte pidev kokkupuude suurenenud verevoolu ja kõrgeenenud rõhuga võib viia PAH tekkeni.
- Kaasasündinud südame väärarengu tagajärjel tekkinud PAH raskeim avaldus on Eisenmengeri sündroom, kus suuremahuline vasakult paremale šunt põhjustab raske kopsuveresoonte haiguse, mille tagajärjel šundi suund muutub.
- Eisenmengeri sündroomiga patsientide elulemus on pikem kui võrreldavas funktsionaalsesse klassi kuuluvatel IPAH patsientidel.
- Flebotoomia koos vedelikraviga tuleb teha patsientidele, kellel esinevad hüperviskoossuse mõõdukad või rasked sümptomid (nt peavalu ja keskendumisraskused), mis tavaliselt tähendab hematokriti > 65%.
- Täiendava hapnikravi kasutamine on vaieldav ning seda tuleks kasutada juhtudel, kus see toob kaasa arteriaalse vere hapnikuga küllastatuse püsiva suurenemise ja/või enesetunde paranemise.
- Mõnedes keskustes kasutatakse Eisenmengeri sündroomiga patsientidel antikoagulantravi sarnaselt teiste PAH patsientidega, kui puuduvad vastunäidustused.
- Epoprostenooli puhul on tõestatud hemodünaamika ja koormustaluvuse paranemine ning subkutaanse treprostiniili toime Eisenmengeri sündroomiga patsientidel ei olnud erinev IPAHiga võrreldes.
- Randomiseeritud kontrollitud uuring on näidanud, et bosentaani toimel paraneb Eisenmengeri sündroomiga patsientidel koormustaluvus ja hemodünaamika.
- Kombineeritud südame-kopsude transplantatsioon on võimalus patsientide jaoks, kellel esinevad halva prognoosi näitajad (minestus, refraktaarne südamepuudulikkus, NYHA funktsionaalne klass III või IV või raske hüpokseemia).

Portopulmonaalne hüpertensioon

- PAH on kroonilise maksahaiguse hästi tuntud tüsistus. Põhiliseks määravaks riskiteguriks tundub olevat pigem portaalhüpertensioon kui maksahaigus ise.
- Portopulmonaalse hüpertensiooniga patsientide kliiniline pilt ei pruugi olla eristatav IPAH kliinilisest pildist, kuid see võib kombineeruda maksahaiguse sümptomite ja tunnustega.
- Ehhokardiograafiline skriining PH avastamiseks maksahaigustega patsientidel on asjakohane sümptomaatilistel patsientidel ja/või maksasiirdamise kandidaatidel.

- Parema südamepoole kateteriseerimine tuleb teha kõigil süstoolse PAP tõusu juhtudel, et välja selgitada seda põhjustavad hemodünaamilised muutused ning määratleda prognoos ja ravi.
- IPAH patsientidega võrreldes on portopulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel oluliselt suurem südame minutimaht ning oluliselt väiksem süsteemne vaskulaarne resistentsus ja PVR.
- Portopulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel on pikem elulemus kui IPAH patsientidel, kuigi see seisukoht on vaieldav..
- Antikoagulantravi tuleb vältida suurenenud verejooksuohuga patsientidel.
- Portopulmonaalse hüpertensiooniga patsiendid on soodsalt reageerinud pikaajalisele i.v. epoprostenooli manustamisele. Hoolimata esialgsetest lühiajalistest soodsatest tulemustest tuleb maksahaigusega patsientidel hoolikalt hinnata endoteeliini retseptorite antagonistide riski ja kasu suhet pikaajalise kasutamise käigus.
- Väljendunud PAH võib oluliselt suurendada maksasiirdamisega seotud riske ja PAH on tavaliselt vastunäidustuseks, kui keskmine PAP on ≥ 35 mmHg ja/või PVR ≥ 250 düüni·s·cm⁻⁵.

HIV-infektsiooniga seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)

- PAH on HIV-infektsiooni harv, kuid hästi tõendatud tüsistus.
- Ehhokardiograafiline skriining on HIV-infektsiooni korral vajalik sümptomaatilistel juhtudel.
- Parema südamepoole kateteriseerimine on soovitatav kõigil juhtudel, kui esineb HIV-infektsiooniga seotud PAH kahtlus, et kinnitada diagnoosi, määrata kindlaks raskusaste ja lülitada välja vasaku südamepoole haigused.
- Nendel patsientidel on PAH suremuse sõltumatu prognostiline tegur.
- Suukaudsed antikoagulandid on verejooksu suurenenud riski tõttu vastunäidustatud .
- Epoprostenool tundub olevat efektiivne funktsionaalse staatuse ja hemodünaamika parandamisel.
- Mittekontrollitud uuringus on bosentaani kasutamisel saadud soodsaid kliinilisi ja hemodünaamilisi tulemusi.

Süsteemsete sidekoehaigustega seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

- PAH on süsteemse skleroosi, süsteemse erütematoosse luupuse, süsteemse sidekoehaiguse segavormi ja vähemal määral reumatoidartriidi, dermatopolümüosiidi ja primaarse Sjögreni sündroomi tüsistus.
- Nendel patsientidel võib PAH tekkida seoses interstitsiaalse fibroosiga või isoleeritud pulmonaalse arteriopaatia tulemusena. Esineda võib ka vasaku südamepoole haigusest tingitud pulmonaalne venoosne hüpertensioon.

On leidnud kinnitust, et suremus on suurem kui IPAH puhul.

Ehhokardiograafiline skriining tuleb teha kord aastas asümptomaatilistele süsteemse skleroosiga patsientidele ja ainult sümptomite esinemisel teiste süsteemsete sidekoehaiguste korral.

- Parema südamepoole kateteriseerimine on soovitatav kõigil juhtudel, kui esineb süsteemsete sidekoehaigustega seotud PAH kahtlus, et kinnitada diagnoosi, määrata kindlaks raskuste ja lülitada välja vasaku südamepoole haigused.
- Immunosupressiivne ravi tundub olevat PAH korral efektiivne ainult vähemusel patsientidest, põhiliselt muude haigusseisundite korral peale süsteemse skleroosi.
- Pulmonaalne vasoreaktiivsus ja pikaajaline soodne ravivastus kaltsiumikanali blokaatorite kasutamisel on väiksem kui IPAH korral.
- Suukaudsete antikoagulantide riski ja kasu suhe ei ole hästi teada.
- Epoprostenool on süsteemse skleroosi puhul viinud koormustaluvuse, haigusnähtude ja hemodünaamika paranemiseni, kuid efektiivsus on väiksem kui IPAH puhul.
- Subkutaanne treprostiniil on viinud koormustaluvuse ja hemodünaamika paranemiseni.
- Bosentaani, sitaksentaani, ambrisentaani ja sildenafiliga läbi viidud uuringutes osalenud süsteemse skleroosiga patsientide alagrupi analüüs on näidanud soodsaid toimeid kõigi nende suukaudselt manustatavate ravimite kasutamisel. Ent kõigi nimetatud ravimite efektiivsus on süsteemse skleroosi korral väiksem kui IPAH patsientidel.

Pulmonaalne venooklusiivne haigus (PVOD) ja pulmonaalne kapillaarne hemangiomatoos (PCH)

- PVOD ja PCH on harvaesinevad haigused, mida diagnoositakse üha enam PAH põhjustena.
- Patoloogilised muutused tekivad tavaliselt veenulites ilma suuremate veenide haaratusega.
- Nende patsientide kliiniline pilt ei ole sageli eristatav IPAH patsientide omast.
- Arstlikul läbivaatusel võivad ilmned trummipulksõrmed ja/või rindkere auskultatsioonil räginad alaväljades.
- PVOD/PCH on seotud raskema hüpoksëemia ja LD_{CO} langusega.
- Hemodünaamilised andmed on sarnased PVOD/PCH ja IPAH puhul ning hoolimata postkapillaarsest haaratusest on kopsuarteri kinnikiilumisrõhk sageli normaalne.
- Standardsel rindkere röntgenülevõttel võib Kerley B joonte, pleuraefusiooni ja ebakorrapäraste varjustuste esinemine anda tähtsaid viiteid diagnoosile.

- Rindkere HRCT võimaldab visualiseerida tsentrilobulaarset mattklaasi tüüpi varjustust, paksenenud interlobulaarsepte, pleuraefusiooni ja keskseinandi lümfisõlmede suurenemist.
- PVOD/PCH-le on IPAHiga võrreldes iseloomulik märkimisväärselt suurenenud rakkude sisaldus (sh hemosideriiniga täitunud makrofaagide arv) bronhoalveolaarlavaaži vedelikus.
- PVOD/PCH on kiiremini progresseeruva kuluga kui IPAH.
- Epoprostenooli tuleb kasutada väga ettevaatlikult kopsuturse kõrge riski tõttu, kuigi üksikutel patsientidel on kirjeldatud püsivat kliinilist paranemist.
- Puuduvad andmed uuemate ravivõimaluste kasutamise kohta PVOD/PCH raviks.
- PVOD/PCH ainus tervistav ravi on kopsude transplantatsioon.

7. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon lastel

- Kaasasündinud südamehaiguste levimus on suurem PAHiga laste kui täiskasvanute seas.
- Vastsündinute persisteeruv PH erineb teistest PAH vormidest, kuna see on tavaliselt mööduv. Lapsed kas paranevad täielikult ilma pikaajalise ravita või surevad neonataalperioodil vaatamata maksimaalsele kardiopulmonaalsele terapeutilisele sekkumisele.
- NIH registri andmetel ilmnes suurem suremus PAHiga laste kui täiskasvanute seas, kui haigus jäi ravita.
- Ollakse ühesel arvamusel selles, et lastel on PAH kulg vähem prognoositav kui täiskasvanutel.
- Diagnoosi kinnitamiseks tuleb teha parema südamepoole kateteriseerimine ning pulmonaalse vasoreaktiivsuse levimus on suurem IPAHiga lastel.
- PAHiga laste ja täiskasvanute ravi algoritmid on sarnased.
- PAHiga lapsi peab ravima selle haiguse ravikogemusega arst.
- Pneumoonia vajab hospitaliseerimist ja agressiivset ravi.
- Pulmonaalset vasoreaktiivsust esineb rohkem lastel kui täiskasvanutel ning neid ravitakse efektiivselt kaltsiumikanali blokaatoritega. Lapsed taluvad hästi ja näivad vajavat suuremat annust kg kehakaalu kohta kui täiskasvanud. Spetsialistide arvamuse kohaselt peaks antikoagulantravi kasutama PAHi ja parema vatsakese puudulikkusega lastel.
- Bosentaan, sildenafil ja poprostenool on samuti olnud lastel efektiivsed, kuigi annusevajadus ei ole täpselt kindlaks tehtud.
- Kopsude siirdamist tuleb kaaluda juhul, kui reageerimine kõigile teistele ravivõimalusele on mitterahuldav.

8. Lühendite seletus

ANA	Tuumavastased antikehad
APAH	Seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon
b.i.d	Kaks korda ööpäevas
CCB	Kaltsiumikanali blokaator
cGMP	tsükline 3',5'-guanosiinmonofosfaat
CPET	Kardiopulmonaalne koormustest
CTD	Sidekoehaigused
CTEPH	Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon
DL _{CO}	Süsinikmonoksiidi difusioonivõime
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Euroopa Ravimiamet
ET	Endoteliin
HIV	Inimese immuunpuudulikkuse viirus
HRCT	Kõrglahutuslik kompuutertomograafia
INR	Rahvusvaheline normaliseeritud suhe, <i>International Normalized Ratio</i>
IPAH	Idiopaatiline pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon
i.v.	intravenoosne
KT	Kompuutertomograafia
6MWT	6 minuti käimistest
NYHA	New Yorgi Südameassotsiatsioon
O ₂	Hapnik
OD	Üks kord ööpäevas
PaCO ₂	Süsinikdioksiidi osarõhk arteriaalses veres
PAH	Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon
PaO ₂	Hapniku osarõhk arteriaalses veres
PAP	Kopsuarteri rõhk
PCH	Pulmonaalne kapillaarne hemangiomatoos
PPH	Primaarne pulmonaalhüpertensioon
PVOD	Pulmonaalne venooklusioon haigus
PVR	Pulmonaalne vaskulaarne resistentsus

PWP	Kopsuarteri kinnikiilumisrõhk
RCT	Randomiseeritud kontrollitud kliiniline uuring
RHC	Parema südamepoole kateteriseerimine
VO ₂	Hapniku tarbimine
V/O	Ventilatsioon/perfusioon