

Pulmonaalhüpertensioon



Alan Altraja, TÜ Kopsukliinik

Pulmonaalhüpertensiooni "tüüpiline" pilt

Kahtluse tekkimine kui noortel naistel:

- Düspnoe
- Nõrkus, jõuetus
- Kalduvus kollabeerumisele
- Anginoosne rindkerevalu

- Rahuolekus on muutused vaid väga kaugelarenenud haiguse puhul
 - Siis muudki parema vatsakese düsfunktsiooni tunnused: jalgade turse, kõhupuhitumine, süvenev kurnatus

A. Altraja ©2009

Ülevaade: McGoon *et al.*; Chest 2004

Pulmonaalhüpertensiooni hemodünaamilised definitsioonid

Definitsioon	Iseloomustus	Kliinilised grupid klassifikatsiooni järgi
Pulmonaalhüpertensioon (PH)	Kopsuarteri keskmine rõhk (mPAP) ≥ 25 mmHg	Kõik
Prekapillaarne PH	<ul style="list-style-type: none"> • mPAP ≥ 25 mmHg; • Kapillaarne kinnikiilumisrõhk (PWP) ≤ 15 mmHg; • Südame minutimaht (CO) normaalne või vähenenud 	1. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH) 3. PH eoses kopsuhaigustega 4. Krooniline trombembooliline PH (CTEPH) 5. PH teadmata ja/või multifaktoriaalsete mehhanismidega
Postkapillaarne PH	<ul style="list-style-type: none"> • mPAP ≥ 25 mmHg; • PWP > 15 mmHg; • CO normaalne või vähenenud 	2. PH tingituna vasaku südamepoole haigustest
Passiivne	Transpulmonaalne rõhugradient (TPG) ≤ 12 mmHg	
Reaktiivne	TPG > 12 mmHg	

A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH): iseloomustus

- Haiguste (seisundite) heterogeenne grupp
- Iseloomustab suurenenud kopsuringe vaskulaarne resistentsus (takistus)
 - Viib parema vatsakese puudulikkusele ja surmale (Simmoneau *et al.*, 2004)
- Kopsuringe vaskulaarne resistentsus

$$= \frac{\text{kopsuarteri keskmine rõhk} - \text{vasaku koja täitumisrõhk}}{\text{südame minutimaht}}$$
- Pulmonaalhüpertensiooni korral see suurus > 3 mmHg \times min/L (Wood'i ühikut) $\approx > 240$ dyn \times s/cm⁵
- 1 Wood'i ühik = 80 dyn \times s/cm⁵

A. Altraja ©2009

Simmoneau *et al.*; JACC 2004

Pulmonaalhüpertensiooni Dana Point'i klassifikatsioon

5 haigusseisundite kategooriat:

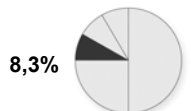
- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH), k.a. pulmonaalne venooklusiivne haigus (PVOD) ja pulmonaalne kapillaarne hemangiomaatoos (PCH)
- Pulmonaalhüpertensioon tingituna vasaku südamepoole haigustest
- Pulmonaalhüpertensioon, mis on tingitud kopsuhaigustest või hüpokseemiast
- Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon
- Ebaselgete ja/või multifaktoriaalsete mehhanismidega pulmonaalhüpertensioon

A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

1. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)

- 1.1. Idiopaatiline (IPAH) (van. "primaarne pulmonaalne hüpertensioon")
- 1.2. Pärilik PAH
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, endogliin (kaasasündinud hemorraagilise teleangiektasiaga (Rendu-Osler-Weber'i tõvega) või ilma
 - 1.2.3. Teadmata
- 1.3. Ravimite ja toksiinidega seotud PAH)
- 1.4. Assotsieeritud PAH (APAH):
 - 1.4.1. Süsteemsete sidekoehaigustega
 - 1.4.2. HIV-infektsiooniga
 - 1.4.3. Portaalhüpertensiooniga
 - 1.4.4. Kaasasündinud südamerikked
 - 1.4.5. Schistosomiaas
 - 1.4.6. Krooniline hemolüütiline aneemia
- 1.5. Vastsündinute püsiv pulmonaalhüpertensioon



A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

1'. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH):

- Pulmonaalne venooklusiivne haigus (PVOD)
- Pulmonaalne kapillaarne hemangiomaatoos (PCH)

A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

2. Pulmonaalhüpertensioon vasaku südamepoole haiguste korral

- 2.1. Tingitud süstoolsest düsfunktsioonist
- 2.2. Tingitud diastoolsest düsfunktsioonist
- 2.3. Tingitud südameklappide haigustest

50%



A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

3. Pulmonaalhüpertensioon tingituna kopsuhaiguste ja/või hüpokseemiast

- 3.1. Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)
- 3.2. Interstitsiaalsed kopsuhaigused
- 3.3. Muud kopsuhaigused kombineeritud obstruktiivsete ja restriktiivsete muutustega
- 3.4. Uneaegsed hingamishäired
- 3.4. Alveolaarne hüpoventilatsioon
- 3.5. Pikaajaline kõrgustes viibimine
- 3.6. Hingamiselundite arenguanomaaliad

25%



A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

4. Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon (CTEPH)

- 4.1. Kopsuarterite proksimaalne trombembolisatsioon
- 4.2. Kopsuarterite distaalne trombembolisatsioon
- 4.3. Mittetrombootiline kopsuarteri emboolia (kasvajad, parasiidid, võõrkehaded)

8,3%



A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

5. Ebaselgete ja multifaktoriaalsete mehhanismidega pulmonaalhüpertensioon

- 5.1. Hematoloogilised haigused (kirurgilise splenektoomia järgne asplenia, hemoglobiнопaatiad, müeloproliferatiivsed haigused)
- 5.2. Süsteemsed haigused (sarkoidoos, LAM, neurofibromatoos, vaskuliidid, Langerhans'i-rakuline histiotsütoos)
- 5.3. Metaboolsed haigused (Gaucher' töbi, glükogeeni salvestustöbi Ia (von Gierke töbi), kilmpäärmehaigused)
- 5.4. Kaasasündinud südamerikked – muud kui šundid süsteemsest ringest kopsuringesse
- 5.5. Muud: kopsuveresooni obstrueerivad tuumorid, fibroosne mediastiniit, neerupuudlikkus ja dialüüsravi jt.

8,3%



A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH): definitsioon

Seisundid, mille korral:

- Esineb prekapillaarne pulmonaalhüpertensioon, mille korral puuduvad muud prekapillaarse pulmonaalhüpertensiooni põhjused (kopsuhaigused, CTEPH vm. haruldased põhjused)
- Mitmeid sarnase kliinilise pildi ja kopsu mikrotsirkulatsiooni patoloogilise leiuga vorme

A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

PAH kujunemise risk erinevate seisundite korral

Patsiendi seisund	Risk
Teadaolevad PAH'ga seotud mutatsioonid	20%
FPAH 1. astme sugulased	10%
Skleroderma spektri haigused	27% (Wigley <i>et al.</i> , 2005); 7-12% (Mukerjee <i>et al.</i> , 2003; Hachulla <i>et al.</i> , 2005)
Portaalhüpertensioon maksatransplantatsiooni ootelehel olevatel patsientidel	5% (mPAP >25 mmHg ja PVR >3 U)
Kaasasündinud südamerike šundiga süsteemsetest ringest kopsuringesest	100% suure verevooluga mitterestriktiivsete vasakult paremale šuntide korral
Fenfluramiiniree isupärssijate kasutamine >3 kuu jooksul	136 miljoni kasutaja kohta (Humbert <i>et al.</i> , 2006)
HIV	0,5%
Sirprakuline aneemia	9%
Interstitsiaalsed kopsuhaigused	32% (mPAP>35 mmHg) (Leuchte <i>et al.</i> , 2006)

A. Altraja ©2009

PAH epidemioloogia

IPAH:

- Keskmise vanus 36-52 a.
- Naiste-meeste suhe: 1,6:1
- Puudub rassiline predispositsioon

APAH:

- Sõltub põhjushaiguse levimusest ja eripäradest

Taichman *et al.*; Clin Chest Med (2007)

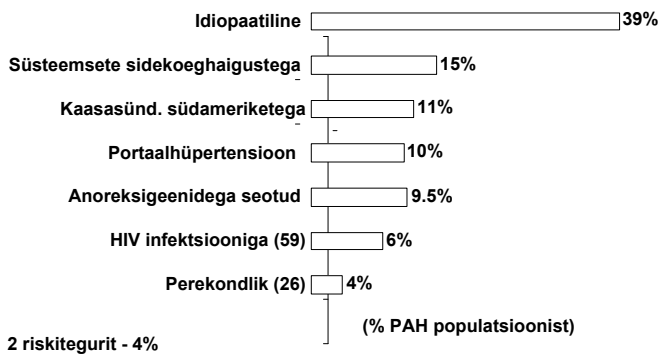
Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon (CTEPH):

- Haigestumus 40x suurem IPAH omast
- PAH haigestumus: ca 2,5 juhtu miljoni elaniku kohta aastas
- Levimus 25-52 juhtu miljoni elaniku kohta
- Ca pooled on IPAH + FPAH

Humbert *et al.*; AM J Respir Crit Care Med (2006), Peacock *et al.*; Eur Respir J (2007)

A. Altraja ©2009

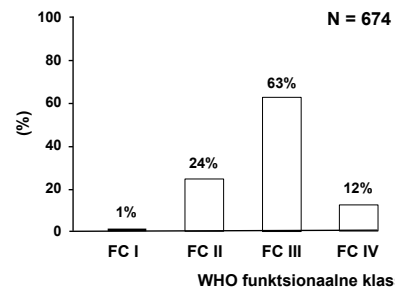
PAH jaotus vormide järgi diagnoosimise hetkel



A. Altraja ©2009

Humbert *et al.*, Am J Respir Crit Care Med 2006

PAH diagnoositakse tavaliselt hilja Prantsuse Rahvuslik Register (2002-2003)

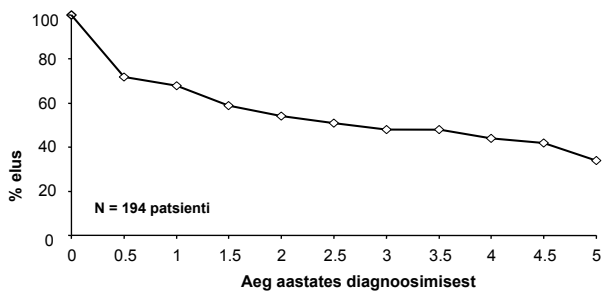


A. Altraja ©2009

Humbert *et al.*; Am J Respir Crit Care Med (2006)

PAH prognoos on väga halb

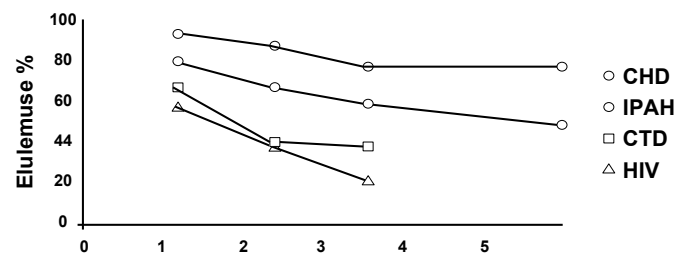
Elulemuse mediaan 2,8 aastat



A. Altraja ©2009

D'Alonzo *et al.* Ann Internal Med 1991;115:343

PAH elulemus oleneb etioloogiast

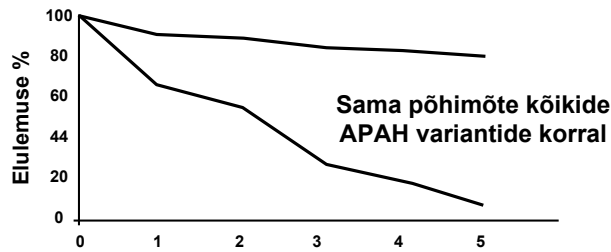


Sean P. Gaine, ERS, 2007

A. Altraja ©2009

McLaughlin ACCP guidelines, Chest 2004; Galiè ESC guidelines EHJ 2004

Süsteemse skleroosi elulemus sõltuvalt PAH olemasolust



N = 106 mõlemas rühmas

Steen V, Medsger T. Arthritis Rheum 2003

A. Altraja ©2009

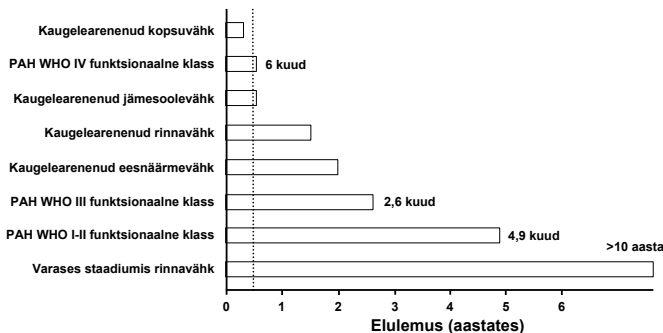
Prognoos PAH eri vormide korral (elulemuse %)

Diagnoos	1. aasta	2. aasta	3. aasta	4. aasta	5. aasta
Kaasasünd. südamerike	92	88,5	77	77	77
Portopulm. hüpertensioon				64	
IPAH	79	66	59	28	
Süst. sidekoeh. APAH	67	40,5	37		
HIV-seotud PAH	58	39	21		

A. Altraja ©2009

McLaughlin VV et al.; Chest 2004

Ravimata PAH prognoos on sarnane vähi omaga



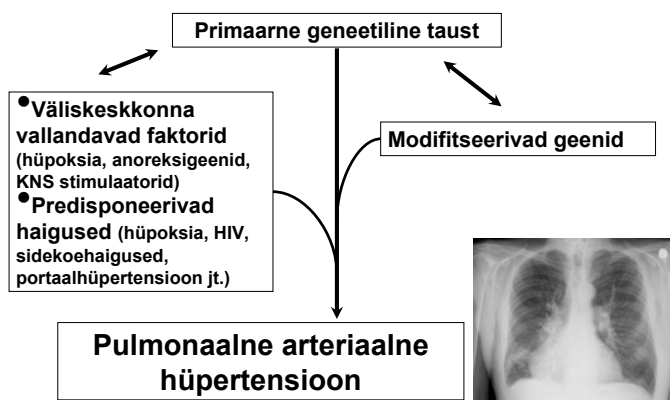
D'Alonzo et al; Ann Internal Med (1991), Kato et al; Cancer (2001), Soerjomataram et al; Breast Cancer Res. Treatment (2008)

A. Altraja ©2009

PAH patogenees - põhimehhanismid

- Keerukas, multifaktoriaalne mehhanismide kaskaad
- Erakordselt suur osatähtsus geneetilist eelsoodumust määravatel teguritel
- PH – arvatavasti üksnes erinevate pre- ja subkliiniliste fenotüüpide hulgast vähestel inimestel kliiniliselt avalduv lõppstaadiumi fenomen
- Kaasatud on mitmed rakuliigid ja biokeemilised rajad
- Peamine – endoteeli düsfunktsioon
- Kopsuringe takistuse tõusu põhjustavad:
 - Vasokonstriksioon
 - Tromboos
 - Põletik
 - Kopsuveresoonte seina obstruktiivne remodelleerumine

PAH patogeneesi multifaktoriaalne mudel



Farber & Loscalzo, 2004

A. Altraja ©2009

Pulmonaalne vasokonstriksioon

- PAH juures suhteliselt varane protsess (Humbert et al., 2002)
- Seotud
- K⁺ kanalite ebanormaalse ekspressiooniga või funktsiooniga veresoonte silelihasrakkudes (Yuan et al., 1998)
- Endoteeli düsfunktsiooniga (Budhiraja et al., 2004)
- Tekib nn. "vaskulaarsete efektorite düsbalanss" (Farber & Loscalzo, 2004)
 - Krooniliselt puudulik vasodilatatorsete mediaatorite (NO, Pgl₂, VIP) produktsioon
 - Vasokonstriktorite (ET-1, TxA₂, serotoniin) üleproduktsioon
 - Kaudse, pigem kompensatoorse markerina on PAH korral tõusnud adrenomedulliini kontsentratsioon (Kakishita et al., 1999)

A. Altraja ©2009

Hüpoksia PAH patogeneesis

- Ei ole primaarne PAH tekke faktor, kuid hakkab mõjuma, kui haigus progresseerub
- Indutseerib pulmonaalset vasokonstriksiooni: kahe mehhanismiga:
 - Endoteelrakkude vahendatud ET-1 ja serotoniin
 - Ioonkanalite aktiveerumine kopsuarterite silelihasrakkudes (Dumas *et al.*, 1999)
- Pingesõltuvad K⁺ kanalid → depolarisatsioon → Ca²⁺ → vasokonstriksioon (Sweeney *et al.*, 2000)
- Serotoniini retseptori 5-HT2B ekspressiooni tõus →
- → Veresoonte struktuurne remodelleerumine:
 - silelihasrakkude migreerumine ja proliferatsioon
 - matriksi depositsioon

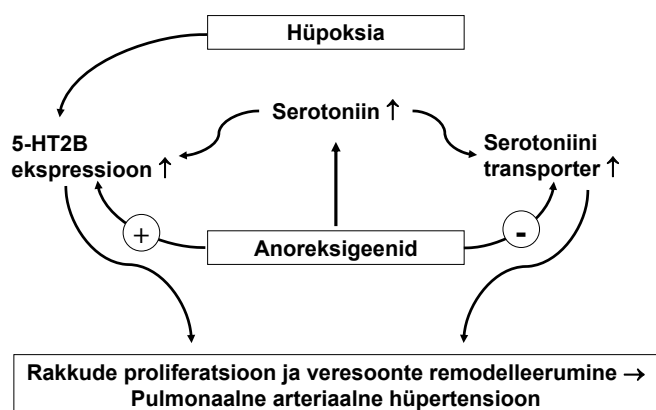
A. Altraja ©2009

Geneetiline eelsoodumus ja PAH patogeneesis

- Lisaks eelsoodumusele on vajalikud keskkonna või kaasuvate haiguste mõju
- FPAH 1. astme sugulastel 10% risk
 - Geenmutatsioonid (20% risk):
 - Enamikul BMPR2 (*Bone Morphogenetic Protein Receptor-2*) >40 mutatsiooni (Fioletta *et al.*, 2003)
 - Serotoniini transporteri geen (Eddahibi *et al.*, 2001)
 - ec-NOS geen (Pearson *et al.*, 2001)
 - Karbamüülfosfaadi süntetaas (CPS) (Pearson *et al.*, 2001)
- Muud mutatsioonid, mis seotud BMP/TGF-β_v retseptoorse rajaga (Chaouat *et al.*, 2004):
 - TGF-β_v retseptorid
 - Aktiviini retseptori sarnane kinaas 1 (ALK1)
 - Endogliin

A. Altraja ©2009

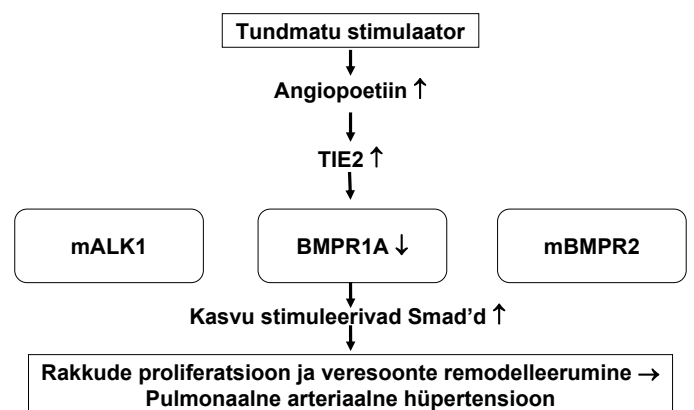
Serotonergiline rada PAH patogeneesis



A. Altraja ©2009

Farber & Loscalzo, 2004

TGF-β retseptorite rada PAH patogeneesis



A. Altraja ©2009

Farber & Loscalzo, 2004

HIV infektsioon

- Esinemissagedus ca 0,1-0,5% HIV-positiivsete seas (6-12 x kõrgem kui üldpopulatsioonis) (Opravil *et al.*, 1997; Friese *et al.*, 2005: 1000 x); 0,1% aastas
- PAH sõltumatu CD4+ rakkude arvust, kuid seoses infektsiooni kestusega
- Ei nakata kopsuveresoonte struktuurseid rakke
- Varem arvati: krooniline mikrovõrkehaemboolia, hepatiidid B ja C → portaalhüpertensioon

Mehhanismid:

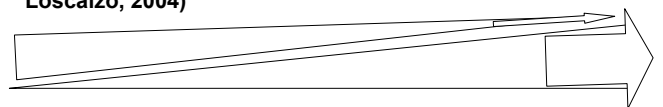
- HIV-1 gp120: indutseerib kopsuveresoonte endoteelrakkude apoptoosi ja tõstab oluliselt ET-1 sünteesi (Kanmogne *et al.*, 2005)
- Suurendab trombogeneesi, vähendab vasodilatatoorse mediaatorite sünteesi (Kanmogne, 2005)
- HIV-1 transkriptsiooni transaktivaator (Tat) surub alla BMPR2 transkriptsiooni

A. Altraja ©2007

Pulmonaalne vasokonstriksioon ja remodelleerumine

Vasokonstriksioon

- PAH juures suhteliselt varane protsess (Humbert *et al.*, 2002)
- Endoteeli düsfunktsiooniga (Budhiraja *et al.*, 2004)
- K⁺ kanalite ebanormaalse ekspressiooniga või funktsiooniga veresoonte silelihasrakkudes (Yuan *et al.*, 1998)
- Tekib nn. "vaskulaarsete efektorite düsbalanss" (Farber & Loscalzo, 2004)



Kopsuringe arteriaalsete veresoonte remodelleerumine

- Krooniliselt puudulik vasodilatatoorse mediaatorite (NO, Pgl₂, VIP) produktsioon
- Vasokonstriktorite (ET-1, TxA₂, serotoniin) üleproduktsioon

A. Altraja ©2009

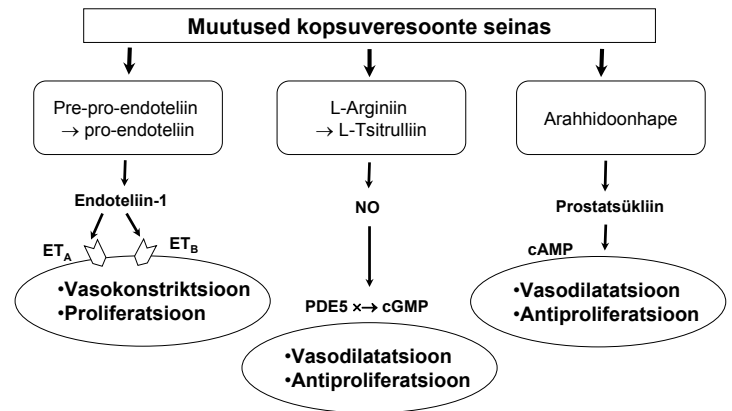
Kopsuveresoonte obstruktiivne remodelleerumine

“Õõnesorgani remodelleerumise reegel”: kõik (faktorid, mehhanismid), mis lühiajalises perspektiivis põhjustavad õõnesorgani pöörduvat kontraktsiooni (valendiku pöörduvat kontraktsiooni), kutsuvad pikaajaliselt mõjudes esile seina remodelleerumise ja pöördumatu kontraktsiooni

- Paralleel: astma-bronhid (tsüsteinüülleukotrieenid), PAH-kopsuveresooned (endoteliin-1)
- Remodelleerumine PAH korral haarab kõiki veresoonte seina kihte
- Kaasatud on endoteelrakud, silelihasrakud, fibroblastid (Humbert *et al.*, 2004)
- Ekstratsellulaarse maatriksi valkude ladestumine adventiitsiasse (kollageenid, elastiin, fibronektiinid, tensatsiinid) (Cowan *et al.*, 2000)
- Kasvufaktorid

A. Altraja ©2009

Endoteeli düsfunktsiooni tagajärjed kopsuringes



A. Altraja ©2009

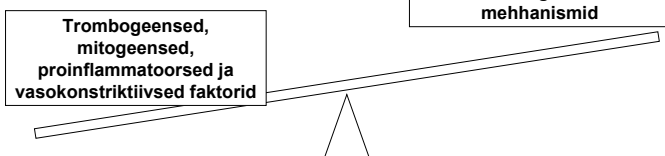
Modifitseeritud Humbert *et al.*, 2004

PAH patogenees kokkuvõttes

- Geneetilise eelsoodumuse ja riskitegurite (keskkonna ja kaasuvate haiguste) koosmõju käivitab muutused erinevates rakuliikides

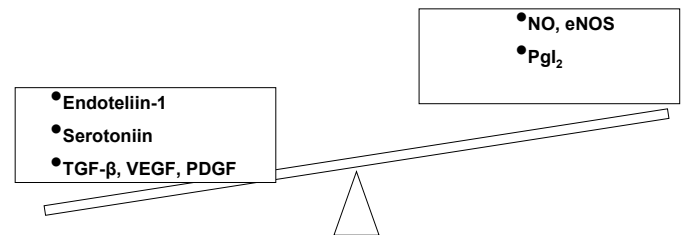
- Endoteel
- Silelihasrakud
- Fibroblastid
- Põletikurakud
- Trombotsüüdid

- Ekstratsellulaarses maatriksis
- Mikrotsirkulatsioonis
- Tekib düsbalanss:



A. Altraja ©2009

PAH patogenees: düsbalanss



A. Altraja ©2009

Kopsuveresoonte obstruktiivne remodelleerumine

- Haarab kõiki veresoonte seina kihte
- Haaratud on endoteelrakud, silelihasrakud, fibroblastid (Humbert *et al.*, 2004)
- Ekstratsellulaarse maatriksi valkude ladestumine adventiitsiasse (kollageenid, elastiin, fibronektiinid, tensatsiinid) (Cowan *et al.*, 2000)
- Kasvufaktorid

A. Altraja ©2009

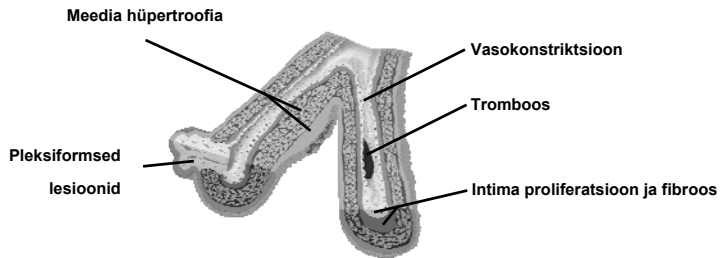
Pulmonaalhüpertensiooni patoloogiline klassifikatsioon

1. Pulmonaalne arteriopaatia (pre- ja intraatsinaarsed arterid)
 - 1.1. Pulmonaalne arteriopaatia isoleeritud meedia hüpertroofiaga
 - 1.2. Pulmonaalne arteriopaatia meedia hüpertroofia ja intima paksenemisega (tsellulaarne, fibrootiline)
 - 1.2.1. Kentsentriline laminaarne
 - 1.2.2. Ektsentriline, kentsentriline mittelaminaarne
 - 1.3. Pulmonaalne arteriopaatia pleksiformsete ja/või dilatatiivsete kahjustustega või arteriidiga
 - 1.4. Pulmonaalne arteriopaatia isoleeritud arteriidiga
 - 1a. Sama, mis 1, kuid koos veenide –veenulite muutustega (rakulihne või fibrootiline intima paksenemine, muskularisatsioon)
2. Pulmonaalne oklusivne venopaatia (eri suurusega veenid ja veenulid) arteriopaatiaga koos või ilma selleta (esineb PVOD korral)
3. Pulmonaalne mikrovaskulopaatia koos või ilma arteriopaatiaga ja/või venopaatiaga (esineb PCH korral)
4. Mitteklassifitseeritavad (atüüpilised patohistoloogilised muutused või ebaadekvaatne materjal)

Pietra *et al.*; JACC 2004

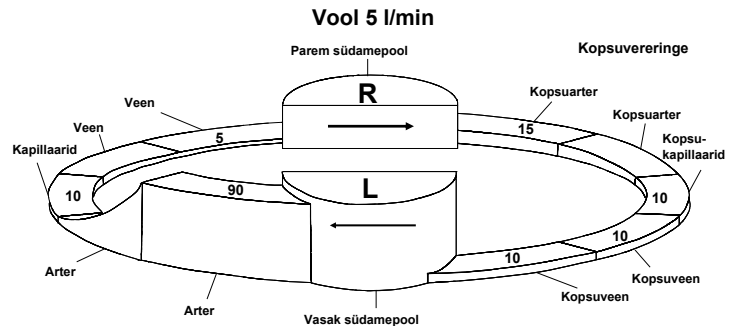
A. Altraja ©2009

PAH patoloogia



Galiè *et al*; European Heart Journal (2009)

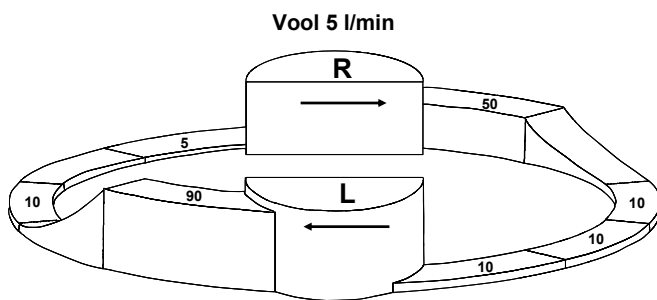
Normaalne vereringe



$$PVR = \frac{15 - 10 \text{ mmHg}}{5 \text{ l/min}} = \frac{5}{5} = 1 \text{ Woodi ühik}$$

A. Altraja ©2009

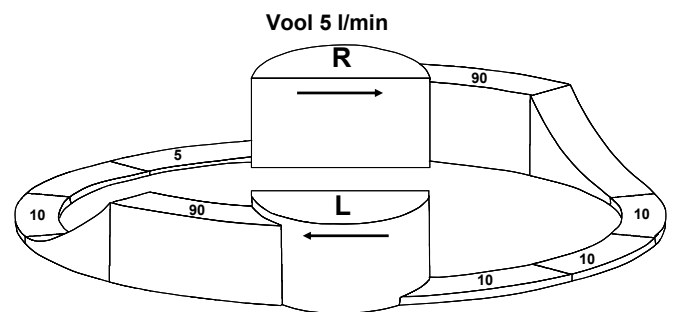
Varane PAH



$$PVR = \frac{50 - 10 \text{ mmHg}}{5 \text{ l/min}} = \frac{40}{5} = 8 \text{ Woodi ühikut}$$

A. Altraja ©2009

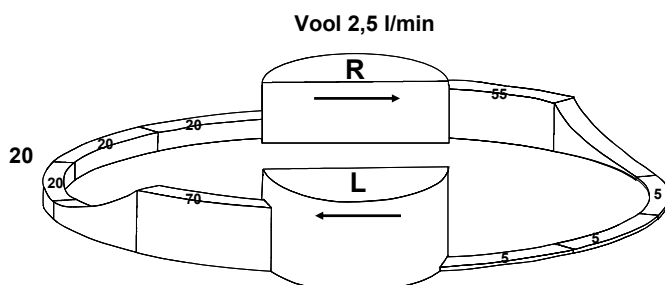
Väljendunud PAH ilma parema südamepoole puudulikkusest



$$PVR = \frac{90 - 10 \text{ mmHg}}{5 \text{ l/min}} = \frac{80}{5} = 16 \text{ Woodi ühikut}$$

A. Altraja ©2009

Terminaalne PAH parema südamepoole puudulikkusega



$$PVR = \frac{55 - 5 \text{ mmHg}}{2,5 \text{ l/min}} = \frac{50}{2,5} = 20 \text{ Woodi ühikut}$$

A. Altraja ©2009

PAH'ga seotud riskitegurid

- A. Ravimid ja toksiinid
- B. Demograafilised parameetrid ja meditsiinilised seisundid
- C. Haigused: vt. PH klassifikatsioon (1-5)

A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

A. Ravimid ja toksiidid PAH riskiteguritena

1. Kindlad
 - Aminorex, Benfluorex
 - Fenfluramiin
 - Dexfenfluramiin
 - Toksiiline rapsiõli
 2. Väga tõenäolised
 - Amfetamiinid, Metamfetamiinid
 - L-trüptofaan
 3. Võimalikud
 - Kokaiin
 - Fenüülpropanoolamiin
 - Kemoterapeutikumid
 - Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid
 - Pergoliid
 - Ebatõenäolised
 - Suukaudsed kontratseptiivsed preparaadid
 - Östrogeenravi
 - Sigaretisuitsetamine
- ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

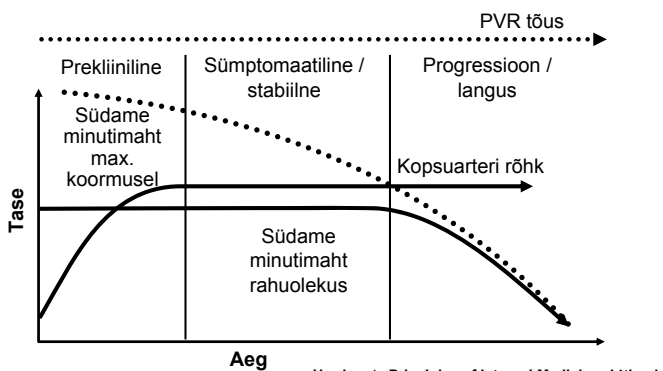
A. Altraja ©2009

B. Demograafilised parameetrid ja meditsiinilised seisundid PAH riskiteguritena (Evian, 1998)

1. Kindlad
 - Sugu (naiste ülekaal)
2. Võimalikud
 - Rasedus
 - Süsteemne arteriaalne hüpertensioon
3. Ebatõenäolised
 - Adipoosus

A. Altraja ©2008

Varases staadiumis PAH on asümptomaatiline vaatamata hemodünaamiliste muutuste olemasolule



A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensiooni kliiniline haiguspilt

- (Pingutus)düspnoe
 - Kalduvus kollabeerumisele (sünkoop)
 - Nõrkus, jõuetus, füüsilise sooritusvõime langus (eriti kui ilma selge põhjuseta)
 - Mõnikord anginoosne rindkerevalu
 - Oluline käsitleda PH sarnase kliinilise avaldusega haiguste diferentsiaaldiagnoosina
 - Rahuolekus on muutused olemas vaid väga kauglearenenud haiguse puhul: siis lisanduvad muud parema vatsakese düsfunktsiooni tunnused: jalgade turse, kõhupuhitumine, süvenev kurnatus
 - Kaasuvate haiguste ja probleemide tunnused:
 - Ortopnoe ja paroksüsmaalne öine düspnoe – vasaku vatsakese düsfunktsioon ja kopsuringe venoosse rõhu tõus
 - Raynaud' fenomen, liigesvaevused ja – sümptomid – süsteemsete sidekoehaiguste korral
 - Uneaegsete hingamishäirete sümptomid
- ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensiooni kliiniline haiguspilt

- Düspnoe
- Nõrkus, jõuetus
- Anginoosne rindkerevalu
- Sünkoop
- Muutused on rahuolekus vaid väga kauglearenenud haiguse puhul: siis lisanduvad veel muud parema vatsakese düsfunktsiooni tunnused: jalgade turse, kõhupuhitumine, süvenev kurnatus
- Kaasuvate haiguste ja probleemide tunnused:
 - Ortopnoe ja paroksüsmaalne öine düspnoe – vasaku vatsakese düsfunktsioon ja kopsuringe venoosse rõhu tõus
 - Raynaud' fenomen, liigesvaevused ja – sümptomid – süsteemsete sidekoehaiguste korral
 - Uneaegsete hingamishäirete sümptomid

A. Altraja ©2008

Ülevaade: McGoon et al.; Chest 2004

Pulmonaalhüpertensiooni objektiivne leid

- Nähtav/palpeeritav tõuge vasakul parasternaalsel (paremast vatsakesest)
- Auskultatsioonil:
 - Varasüstoolne klõpsatus (pulmonaalklapi avanemine)
 - Süstoolne kuni (väljendunud juhtudel) pansüstoolne kahin trikuspidaalregurgitatsioonist
 - Diastoolne kahin pulmonaalklapi puudulikkusest
- Jugulaarveenide täitumine
- Hepatomegalia
- Perfieersed tursed
- Hingamiskahin on normaalne (kui puudub kaasuv haigus)

A. Altraja ©2009

Ülevaade: McGoon et al.; Chest 2004

Tunnused, mis viitavad pulmonaalhüpertensiooni olemasolule

Tunnus	Tähendus
Aktsenteeritud S2 pulmonaalne komponent (kuuldav tipul >90%-l)	Kõrge pulmonaalrõhk muudab pulmonaalklapi sulgumise jõulisemaks
Varane süstoolne klõpsatus	Pulmonaalklapi avanemise äkiline katkemine tänu kõrgele rõhule pulmonaalarteris
Kesk-süstoolne väljutuskahin	Turbulentne vool läbi pulmonaalsuistiku
Vasak parasternaalne tõuge	Parema vastakese hüpertroofia ja tõusnud rõhk
Parema vatsakese S4 (olemas 38%-l)	Parema vastakese hüpertroofia ja tõusnud rõhk
Suurenenud jugulaarne "a" laine	Kõrge parema vatsakese täitumisrõhk

A. Altraja ©2008

Tunnused, mis näitavad pulmonaalhüpertensiooni raskust

Tunnus	Tähendus
Mõõdukas kuni raske pulmonaalhüpertensioon	
Holosüstoolne kahin, mis tugevneb hingamisel	Trikuspidaalregurgitatsioon
Suurenenud jugulaarne "v" laine	Trikuspidaalregurgitatsioon
Maksa pulsatsioon	Trikuspidaalregurgitatsioon
Diastoolne kahin	Pulmonaalregurgitatsioon
Hepatojugulaarne refluks	Kõrgele tõusnud tsentraalne venoosne rõhk
Raske pulmonaalhüpertensioon parema vatsakese puudulikkusega	
Parema vatsakese S3 (23%-l)	Parema vatsakese düsfunktsioon
Juuglaarveenide oluline distensioon	Parema vatsakese düsfunktsioon ja/või trikuspidaalregurgitatsioon
Hepatomegalia	Parema vatsakese düsfunktsioon ja/või trikuspidaalregurgitatsioon
Perifeersed tursed (32%-l)	Parema vatsakese düsfunktsioon ja/või trikuspidaalregurgitatsioon
Astsiit	Parema vatsakese düsfunktsioon ja/või trikuspidaalregurgitatsioon
Madal vererõhk ja pulsirõhk; külmad jäsemed	Langenud südame minutimaht, perifeerne vasokonstriksioon

A. Altraja ©2008

Tunnused, mis viitavad võimalikule PH põhjushaigusele

Tunnus	Tähendus
Tsentraalne tsüanoos	Hüpokseemia, paremalt vasakule šunt
Trummipulksõrmed	Kaasasündinud südamerike, pulmonaalne venopaatia
Süstoolsed ja diastoolsed kahinad, avanemistoonid jt.	Südameklappide kaasasündinud või omandatud haigused
Räginad, hingamiskahina nõrgenemine või puudumine	Pais kopsuringes või pleuraefusioon
Peened räginad, hingamisabilihaste kasutamine, protraheeritud ekspiirium, produktiivne kõha	Parenhümaatoossed kopsuhaigused
Rasvumine, küfoskolioos, suurenenud kurgumandlid	Hingamis- ja ventilatsioonihäirete põhjuseks
Sklerodaktüülia, artriit, lööbed	Võimalik süsteemne isdekoehaigus
Perifeerne veenipuudulikkus või obstruktsioon	Võimalik flebotromboos

A. Altraja ©2008

Sümptomid, mis viitavad pulmonaalhüpertensioonile ja nende diferentsiaaldiagnoos

Sümptom	Alternatiivne põhjus
Düspnoe	<ul style="list-style-type: none"> Hapnikutranspordi häire (hüpokseemia, südame väljutusmahu langus) Madal kopsude difusioonivõime Madal segavenoosse vere küllastatus hapnikuga Suurenenud hingamistöö vajadus
Anginoosne rindkerevalu	<ul style="list-style-type: none"> Suurenenud müokardi hapnikuvajadus (parema vatsakese müokardi suurenenud koormus (rõhu-, mahu-)) Mitteadekvaatne hapnikutransport (vähenenud süstoolne gradient aordi ja parema vatsakese vahel, vasaku pärgarteri kompressioon)
Sünkoop	<ul style="list-style-type: none"> Hemodünaamiline (süsteemne vasodilatatsioon: pingutusel, ortostaatiline, vasodepressoritest) ja madal vasaku vatsakese väljutusmaht tingituna kõrge kopsuringe resistentsusest Arütmiline ("benignid arütmid": kodade virvendus, kodade vähenenud osalus südame pumbafunktsioonis; "maliigsed arütmid": seina venitusest, isheemiast)
Turse (jalgadel)	<ul style="list-style-type: none"> Parema südamepoole puudulikkus Trikuspidaalregurgitatsioon Istuv eluviis Krooniline süvaveenide puudulikkus

A. Altraja ©2008

McLaughlin & McGoon, Circulation 2006; 114: 1417-31.

Pulmonaalhüpertensiooni käsitluse komponendid loogilises järjestuses:

- Patsientide leidmine, olemasoleva riski identifitseerimine ("screening")
- PH esinemise kindlakstegemine
- PH diagnoosi kinnitamine (koos põhjuse kindlakstegemisega)
- Hemodünaamika seisundi, PH raskuse, põhjuste ja patsiendi funktsionaalse seisundi kindlakstegemise kaudu haiguse kliinilise kulu prognoosimine ja prognoosi hindamine
- See on vajalik ravi optimaalseks määramiseks

A. Altraja ©2008

Radioloogiline leid pulmonaalhüpertensiooni korral

- Patoloogiline leid 90%-l diagnoosimise hetkel
- Kopsarterite tsentraalse osa dilatatsioon perifeeria "äralangemisega"
- Kaugelearenenud juhtudel ka paremate südameõõnte dilatatsioon ja prominents
- Radioloogilised uuringud võimaldavad diagnoosida kaasuvaid kardiopulmonaalseid haigusi



A. Altraja ©2009

Ülevaade: McGoon et al.; Chest 2004

EKG leid pulmonaalhüpertensiooni korral

Leid võib:

- 1) viidata PH-le ja
- 2) toetada PH olemasolu
- 3) diagnoosida muid südamehaigusi (rütmihäired jt.)

PH tunnused EKG-s:

- Parema vatsakese hüpertroofia (87%)
- Telje deviatsioon (79%)
- Parema koja dilatatsioon

A. Altraja ©2009

Ülevaade: McGoon *et al.*; Chest 2004

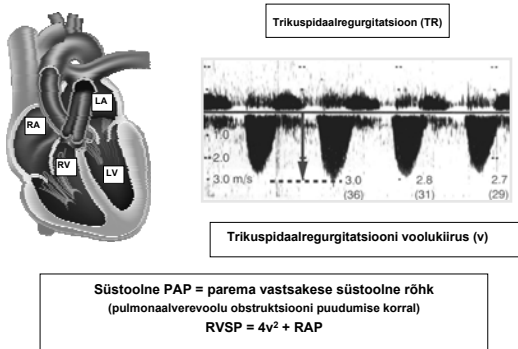
Screening on varase diagnoosimise võti

• Screening on soovitatav kõrge riskiga populatsioonile:

- IPAH perekonnaanamnees
- Süsteemsete sidekoehaigustega patsiendid
- Kopsuarteri trombemboolia anamneesis
- Kaasasündinud südamerike (kas juba teada või screening viimase suhtes)

Barst RJ *et al.* JACC 2004;43(Suppl):S40

EhhoKG pulmonaalhüpertensiooni korral, pulmonaalrõhu arvutamine



Modifitseeritult Galiè *et al.*, European Heart Journal (2009)

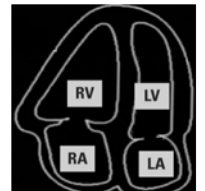
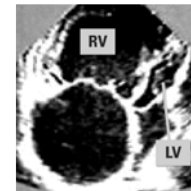
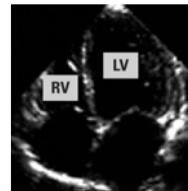
PH diagnoosimine EhhoKG-I

- Parema vatsakese (RV) dilatatsioon
- Vasaku vatsakese (LV) õone mahu vähenemine
- Ebanormaalne vatsakeste vaheseina konfiguratsioon seoses parema vatsakese ülekoormusega
- Kodade (RA, LA) süstoli oluline sõltuvus vatsakese täitumisest

Normaalne

PAH

Skemaatiline



Doppler-Ehokardiograafia (TTE) PH avastamise ja diagnoosi kinnitamise meetodina

Transtorakaalne uuring (TTE):

- Eeskujulik meetod skriininguks, kõigil, kellel on kahtlus PH-le või kõrge riskiga asümptomaatilistel patsientidel (FPAH)
- Diagnoosi kinnitamiseks
- PH raskusastme määramiseks (kerge PH: süstoolne rõhk ~30...50 mmHg)
- Võimalike põhjushaiguste leidmiseks, kinnitamiseks ja diferentsiaaldiagnostikaks
- Parameetrid, mida kasutatakse PH diagnoosimiseks ja pulmonaalrõhu mõõtmiseks erinevad nendest, mida kasutatakse prognoosi määramiseks

A. Altraja ©2008

Ülevaade: McGoon *et al.*; Chest 2004

Parameetrid, mida hinnatakse TTE abil PH kontekstis

- Parema vatsakese ja koja mõõtmed ja funktsioon (dilatatsioon!)
- Parema vatsakese ekstsentrilisuse indeks
- Õõnesveenid
- Trikuspidaal-, pulmonaal- ja mitraalklapp (TAPSE)
- Parema vatsakese ejektsioon
- Paremal vasakule šundi hindamine

Patsientidel, kellel PH on teada, võimaliku vasema südamepoole haiguste diagnoosimiseks:

- Vasaku südamepoole hindamiseks (ka diastoolne funktsioon)
- Süsteemset kopsuringesse šundi hindamiseks
- Mitraalklapp
- Kopsuveenide rõhk ja vasaku vatsakese täitumus
- Kaasasündinud südamerike diagnoosimiseks
- Perikardi efusiooni hindamiseks

A. Altraja ©2008

Ülevaade: McGoon *et al.*; Chest 2004

TTE abil hinnatavad PH prognostilised parameetrid

- **Morfoloogilised**
 - Perikardi efusioon
 - Vatsakeste vaheseina deviatsioon vasakule
 - Parema koja pindala suurenemine
- **Funktsionaalsed**
 - Kõrge parema vatsakese globaalse düsfunktsiooni indeks (Tei indeks)
 - Madal trikuspidaalvõru tasandi süstoolne ekskursioon (*tricuspid annulus plane systolic excursion, TAPSE*)

A. Altraja ©2008

Ülevaade: McGoon *et al.*; Chest 2004

Pulmonaalhüpertensiooni esmased uuringud
Tavalisemate põhjuste selgitamine (grupid 2 ja 3)

- **Anamnees** – vajadusel korduvalt
- **Objektiivne (kardiopulmonaalne) staatus**
- **Rutiinsed laboriandmed**
- **EKG**
 - Ei ole piisavalt tundlik (55%) ega spetsiifiline (70%) olemaks sobilik PH skriiningmeetodina
- **Radioloogilised uuringud (röntgenuurinud)**
- **Kopsufunktsiooni uuringud**
 - Spirograafia (forsseeritud manööver)
 - Kopsude difusioonivõime määramine
 - 6 minuti kõnnitest
 - Koguöö pulssoksümeetria (kui kliiniliselt vajalik)
- **Veregaaside määramine**
- **Kõrglahutuslik CT (HRCT) kopsudest**
ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

A. Altraja ©2009

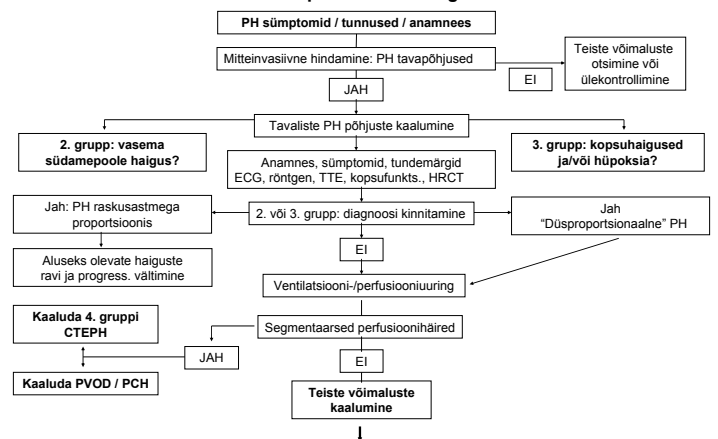
Pulmonaalhüpertensiooni edasised uuringud
Tavalisemate põhjuste selgitamine (grupp 4)

- Tavaliselt esmaste uuringutega selguvad 2 või 3. grupi põhjushaigused (vasaku südamepoole haigustest või kopsuhaigustest/hüpkseemiast tingitud PH)
- Kui ei selgu või kui PH düsproportsionaalselt raske → harvemini esinevate põhjuste otsimine
- **Ventilatsiooni-perfusioonistsintigraafia**
- Kui mitmed segmentaarsed perfusioonidefektid ilma ventilatsioonidefektideta → CTEPH (grupp 4)
- Kui normis või subsegmentaarsed kopsuembooliatele sobimatud kolded → PAH (grupp 1) või harvemini esinevad haigused (grupp 5)
- → Parema südamepoole kateteriseerimine

A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

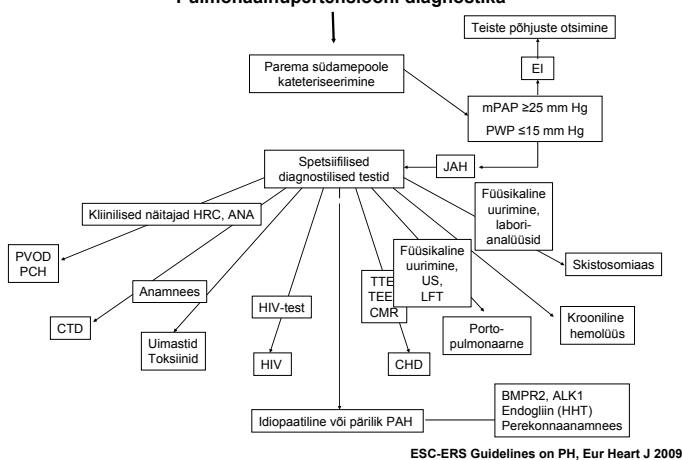
Pulmonaalhüpertensiooni diagnostika



A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

Pulmonaalhüpertensiooni diagnostika



ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

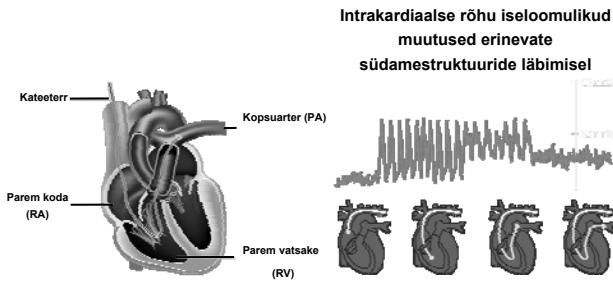
Näidustused parema südamepoole kateteriseerimiseks

- Parema südamepoole kateteriseerimine:**
- **Näidustatud kõikidel PAH-ga patsientidel (I; C)**
 - **Diagnoosi kinnitamiseks**
 - **Raskusastme hindamiseks**
 - **Vajalik enne PAH-spetsiifilise kaasaegse ravi ordineerimist**
 - **PAH-spetsiifilise ravi efektiivsuse hindamiseks (IIa; C)**
 - **Kliinilise seisundi halvenemise dokumenteerimiseks ja ravi eskaleerimise või kombinatsioonravi alustamise eelse taseme fikseerimiseks (IIa; C)**

A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

Parema südamepoole kateteriseerimine



Modifitseeritud Galiè *et al.*, European Heart Journal (2009)

Parema südamepoole kateteriseerimine

- Tõusnud kopsuarteri keskmine rõhk mPAP
 - Normaalne mPAP <20 mmHg; PAH korral mPAP ≥25 mmHg
- Normaalne kopsuarteri kinnikiilumisrõhk (PCWP)
 - Normaalne <15 mmHg
- Tõusnud kopsuringe vaskulaarne resistentsus
 - PVR >3 Wood'i ühikut (250 dyn×s/cm⁵)
- Tõusnud parema koja rõhk
 - Normaalne parema koja rõhk 2-7 mmHg
- Langenud südame minutimaht
 - Normaalne südame minutimaht 4-8 L/min.
- Langenud südameindeks
 - Normaalne südameindeks 2,5-4,0 L/min./m²

A. Altraja ©2009

Näidustused vasoreaktiivsuse testimiseks

- Näidustatud (I; C)
 - IPAH
 - Pärilik PAH
 - Anoreksigeenide kasutusega seotud PAH
- Kaltsiumikanalite blokaatoritega ravi võimalikkuse üle otsustamiseks
- Positiivne testitulemus: Keskmine pulmonaalrõhk (mPAP) langeb vähemalt 10 mmHg võrra ja jõuab ≤40 mmHg-ni suurenenud või säilinud minutimahu juures (IIa; C)
- Teostatakse kogemustega referentskeskustes
- Soovitavalt lämmastikmonooksiidiga (IIa; C)
- Muude PAH tüüpide korral (IIb; C)
- I.v. Epoprostenooli või i.v. Adenosiiniga (IIb; C)
- Kaltsiumikanalite blokaatorite kasutamine vasoreaktiivsustestiks ei ole soovitatav (III; C)
- Gruppide 2, 3, 4 ja 5 puhul ei ole soovitatav (III; C)

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

A. Altraja ©2009

Pulmonaalse vasoreaktiivsuse testimine

- Vajalik selgitamaks, kas patsiendi haigus reageerib kaltsiumikanalite blokaatoritele

Aine	Annuste vahemik (esimene ... maksimum)	Samm	Iga doosi manustamise kestus
Epoprostenool (i.v.)	2-12 ng/kg/min.	2 ng/kg/min.	10 min.
Adenosiin (i.v.)	50-350 µg/kg/min.	50 µg/kg/min.	2 min.
NO (inhaleeritud)	10-20 ppm	Soovitav ainsa korrana toodud doosivahemikus	5 min.

Nazzareno *et al.*; EHG 2005

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensiooni raskusastmete klassifikatsioon WHO j. (Rich *et al.* 1998)

I. Tavapärase füüsilise aktiivsuse ei ole piiratud ega põhjusta tavapärasest suuremat hingeldust, nõrkust, rindkerevalu ega sünnikoopi

II. Tavapärase füüsilise aktiivsuse on vähesel määral piiratud, kuid rahuolekus düskomfort puudub. Tavaline füüsilise aktiivsuse seavast põhjustab tavapärasest suuremat hingeldust, nõrkust, rindkerevalu või presünnikoopi

III. Füüsilise aktiivsuse on märgatavalt limiteeritud. Rahuolekus düskomfort puudub, kuid juba tavapärasest väiksem füüsilise aktiivsuse põhjustab tavapärasest suuremat hingeldust, nõrkust, rindkerevalu või presünnikoopi

IV. Patsiendid ei ole võimelised ühekski füüsiliseks soorituseks, ja neil võivad olla parema vatsakese puudulikkuse tunnused juba rahuolekus. Ka rahuolekus võivad olla düspnoe ja/või nõrkus ja sümptomid süvenevad peaaegu mistahes füüsilise aktiivsuse korral

A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensiooni klassifikatsioon New York Heart Association'i (NYHA) j.

I. Sümptomid puuduvad tavapärasel füüsilisel koormusel.

II. Sümptomid esinevad tavapärasel füüsilisel koormusel. Füüsilise aktiivsuse on kergelt limiteeritud.

III. Sümptomid tekivad tavapärasest väiksemal füüsilisel aktiivsusel. Füüsilise aktiivsuse on oluliselt limiteeritud.

IV. Sümptomid tekivad kuitahes väikesel füüsilisel koormusel või esinevad isegi rahuolekus.

Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of the Heart and Great Blood Vessels. 6th ed. New York, NY: New York Heart Association/Little Brown, 1964

A. Altraja ©2009

PAH raskuse, stabiilsuse ja prognoosi hindamisel oluliseks osutunud parameetrid

Halvem prognoos	Näitaja	Parem prognoos
Olemas	Parema vatsakese puudulikus kliiniliselt	Puudub
Kiire	Sümptomite progresseerumise kiirus	Aeglane
Esineb	Sünkoop	Ei esine
III-IV	WHO funktsionaalne klass	I-II
<300 m	6 minuti kõnnitest	>500 m
Max. O ₂ tarbimine <12 mL/min/kg	Kardiopulmonaalne koormustest	Max. O ₂ tarbimine >15 mL/min/kg
Tugevalt tõusnud ja tõusmas edasi	BNP/NT-proBNP	Normis või normilähedane
Perikardiefusioon olemas; TAPSE <1,5 cm	Ehhokardiograafilise leid	Puudub perikardi-efusioon; TAPSE >2,0 cm
RAP >15 mmHg või CI <2,0 L/min/m ²	Hemodünaamika	RAP <8 mmHg ja CI >2,5 L/min/m ²

TAPSE: trikuspidaalklapi fibroosrõnga tasandi süstoolne ekskursioon

A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

Patsiendi seisundi defineerimine PAH korral

3 kategooriat:

- Stabiilne ja rahuldav
 - Enamik parema prognoosi kriteeriumitest on täitunud
- Stabiilne ja mitterahuldav
 - Kuigi patsient on stabiilne, ei ole saavutatud varasemalt eeldatud ravitulemust
 - Mõned parema prognoosi kriteeriumitest ei ole täitunud
 - Vajalik re-evaluatsioon, ravi korrigeerimine, ravi lisamine (eskalatsioon) pärast konsultatsiooni spetsialiseeritud keskuses
- Ebastabiilne ja halvenev
 - Enamik halvema prognoosi kriteeriumitest on täitunud

A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

Patsiendi hindamise graafik PAH korral

Test / uuring	Enne ravi	Iga 3.-6. kuul	3-4 kuud pärast ravi alustamist või muutmist	Kliinilise halvenemise korral
Kliiniline hindamine, WHO funkts. klass; EKG	+	+	+	+
6 minuti kõnnitest	+	+	+	+
Kardiopulmonaalne koormustest	+	+	+	+
BNP / NT-proBNP	+	+	+	+
Ehhokardiograafia	+	+	+	+
Parema südamepoole kateteriseerimine (kellel näidustatud)	+	+	+	+

- PAH patsiendi kliiniline hindamine kliinilistest uuringutest, koormustestidest, biomarkeritest (NT-proBNP, troponiin T, CK-MBm, kusihape) ning ehhokardiograafiliste ja hemodünaamiliste uuringute tulemustest koosneva paketi abil
- Jälgida kord 3-6 kuu tagant isegi stabiilseid patsiente

A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

Pulmonaalhüpertensiooni ravi eesmärgid

- Elu pikendamine
- Haiguse progresseerumise mõjutamine
- Elukvaliteedi parandamine
- Patofüsioloogiliste tagajärgede mõju vähendamine
- Hüpokseemia vähendamine
- Hemodünaamika parandamine
- Sümptomite leevendamine

A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensiooni ravi komponendid

- Üldised meetmed
- Toetav ravi
- Spetsiifiline farmakoteraapia
- Kombineeritud farmakoteraapia:
 - Esmane
 - Hilisem
- Balloon-atriaalne septostoomia (BAS)
- Kopsutransplantatsioon (LuTx)
- Pulmonaalne endarterektomia (PEA)

A. Altraja ©2009

Üldised meetmed PAH korral

- Raseduse vältimine (I; C)
- Vaktsineerimine gripi ja *S. pneumoniae* vastu (I; C)
- Füüsilise sooritusvõime langusega patsientidel spetsialisti poolt kontrollitud koormusrehabilitatsioon (IIa; C)
- Psühhosotsiaalne tugi (IIa; C)
- Lennureisi ajal pardal liisahapnik WHO III-IV funktsionaalse klassi korral või kui PaO₂ <60 mmHg (8 kPa) (IIa; C)
- Epiduraalanesteesia, kui võimalik (operatsioonide korral) (IIa; C)
- Mittejõukohane füüsiline aktiivsus vastunäidustatud (III; C)

A. Altraja ©2009

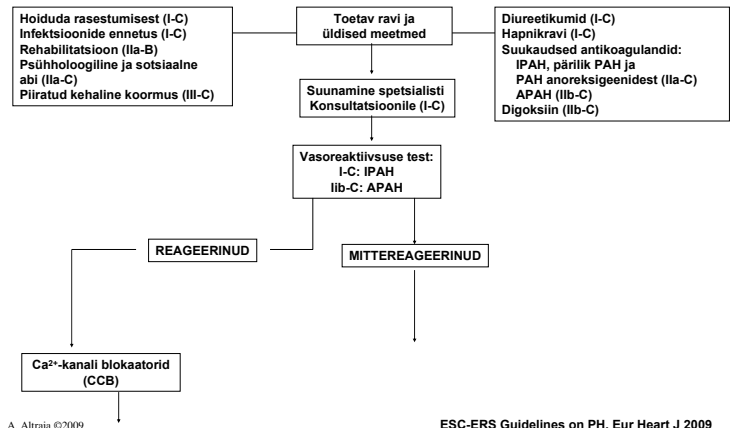
ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

Toetav ravi PAH korral

- Diureetikumid, kui on parema vatsakese puudulikkus ja veeretentsioon (I; C)
- Pikaajaline kodune hapnikravi, kui PaO₂ on pidevalt <60 mmHg (8 kPa) (I; C)
- Suukaudsed antikoagulandid IPAH, päriliku PAH ja anoreksigeenidest põhjustatud PAH korral (IIa; C)
- Suukaudsed antikoagulandid APAH korral (IIb; C)
- Digoksiin tahhüarütmiate korral, langetamaks südame löögisagedust (IIb; C)

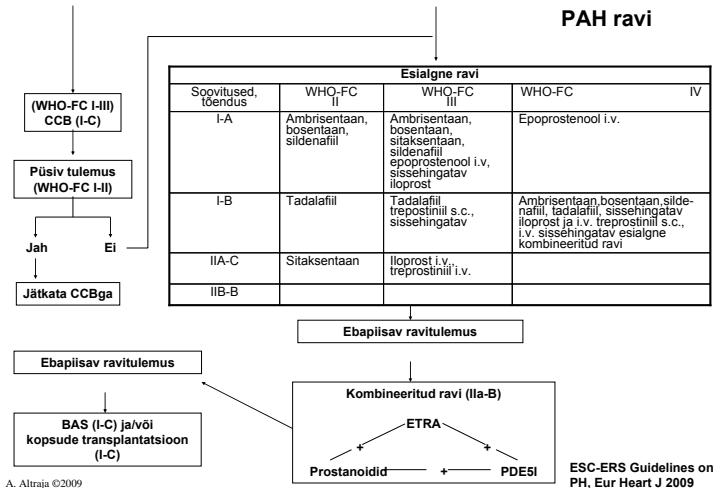
ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

PAH ravi



ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

PAH ravi



A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

Ebapiisava ravitulemuse definitsioon PAH korral

Patsientidel, kes esialgselt olid WHO II-III funktsionaalses klassis:

- Patsient kliinilises staatuses "Stabiilne ja mitterahuldav"
- Patsient kliinilises staatuses "Ebastabiilne ja halvenev"

Patsientidel, kes esialgselt olid WHO IV funktsionaalses klassis:

- Ei ole toimunud kiiret paramenist III või madalamasse WHO funktsionaalsesse klassi
- Patsient kliinilises staatuses "Stabiilne ja mitterahuldav"

A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

Kaltsiumikanali blokaatorid PAH ravis

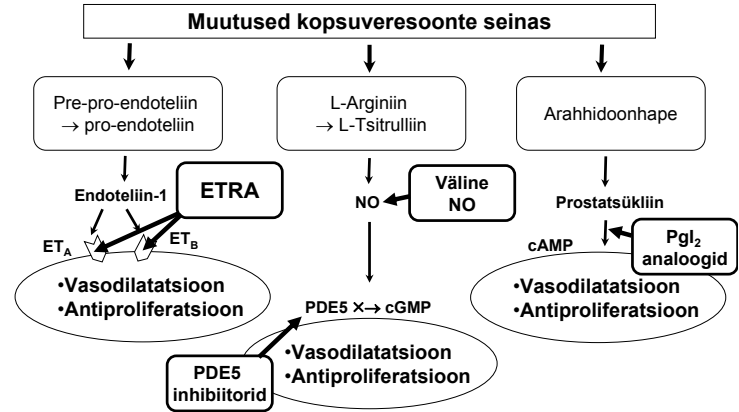
- Ainult neil, kellel positiivne reaktsioon akuutsele pulmonaalsele vasoreaktiivsuse testile (Sitbon *et al.*, 2003)
- Neid kahjuks 13% IPAH haigete seast, 10% anoreksigeen-seotud PAH haigetest ja vaid 4% muudest* PAH haigetest
- Neid, kellel ravi kaltsiumikanalite blokaatoritega annab efekti pikemas perspektiivis, on veelgi vähem: vastavalt 6%, 7,7% ja 0,6%

*Muu – PAH süsteemsetest sidekoehaigustest, PCH, venooklusivne haigus, HIV, portopulmonaalne hüpertensioon, perekondlikud ja kaasasündinud südamerikked

Sitbon *et al.*; ATS 2004

A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensiooni patogeneetiline ravi



A. Altraja ©2009

Modifitseeritud Humbert *et al.*, 2004

Pulmonaalhüpertensiooni patogeneetilise ravi võimalused (3)

- Endoteliinretseptorite (ET_A ja ET_B) blokaad
 - Endoteliinid ET-1...-3: 21-AA peptiidid, toodetakse veresoonte endoteelis, ET-1 on tugevaim
 - Vasokonstriksioon, meedia hüpertroofia, fibroos (veresoonte remodelleerumine)
 - ET_A – leidub veresoonte silelihasrakkudel → kontraktsioon Ca²⁺ konts. tõusust
 - ET_B – leidub veresoonte silelihasrakkudel ja endoteelrakkudel → toime kahesuunaline: vasokonstriksioon; NO, PGI₂ produktsioon, ET-1 eliminatsioon
- PDE5 (fosfodiesteraasi 5) inhibiitorid (PDE5I): → cGMP ja NO kontsentratsiooni tõstmine
- Prostatsükliini (Pgl₂) derivaadid: → cAMP kontsentratsiooni tõstmine, silelihasproliferatsiooni inhibeerimine ja trombotsüütide antiagregatsioon

A. Altraja ©2009

Lee & Rubin; 2004

ET retseptorantagonistide (ETRA) omavaheline võrdlus

	Sitaxentaan	Bosentaan	Ambrisentaan
ET _A - selektiivne potentsus (K) (nM)	0,43	4,1	0,01/0,005
ET _A / ET _B suhe	6500:1	20:1	4000:1
T _{1/2} (tundi)	10	5,4	9-15
Tootja	Encysive Pharmaceuticals	Actelion (Nycomed)	Gilead Sciences (meil GSK)
Kaubanimi	Thelin™	Tracleer™	Letairis™
Annused:	100 mg tab. x1	62,5/125 mg tab. x2	5-10 mg tab. x1

A. Altraja ©2009

ETRA põhiomadused

- Antihüpertroofiline
- Antifibrootiline
- Põletikuvastane
- Vasodilatatoorne
 - Selektiivne haigusest haaratud vaskulaarsüsteemi suhtes
 - Puudub sümpaatilise närvisüsteemi reflektorne aktivatsioon
- Efekt haiguse progresseerumise vastu pikemas perspektiivis

Chen *et al.* 1995; Finsnes *et al.* 1997; Park *et al.* 1997; Dumont *et al.* 2001

A. Altraja ©2009

Fosfodiesteraasi 5 (PDE5) inhibiitorid (PDE5I)

- Sildenafil (Viagra®; Revatio®)
- Vardenafiil (Levitra®)
- Indutseerivad cGMP-vahendatud pulmonaalset vasodilatatsiooni pärssides CGMP lagundamist PDE5 poolt
- Doseerimine 20, 40 või 80 mg x3
- Parandab 6MWT tulemusi üksinda ja kombinatsioonis iloprostiga
- Kõrvaltoimeid rohkem >20 mg x3 annuste puhul
- Euroopas aktsepteeritud 20 mg x3 III funktsionaalse klassi korral

A. Altraja ©2009

Humbert *et al.*, 2005

Prostatsükliini (Pgl₂) derivaadid pulmonaalhüpertensiooni raviks

- Intravenoosne prostatsükliin I₂ (epoprostenool, Flolan®): püsiva infusioonina perfuusoriga tsentraalsesse veeni
 - Kõrvaltoimed: alalõuavalu, peavalu, kõhulahtisus, iiveldus, jalgade valu, nahapunetus, kopsuturse
- Nahaalusi manustatav treprostiniil (Remodulin®)
- Inhaleeritav Iloprost (Ventavis®)
- Suukaudne Beraprost®:
 - Eliminatsiooni poolväärtusaeg 30-40 min.

A. Altraja ©2009

Lee & Rubin; 2004

Ravi alustamine patogeneetiliste ravimitega

- Parema südamepoole kateteriseerimine koos akuutse pulmonaalse vasoreaktiivsuse testiga on patogeneetiliste ravimitega ravi alustamise eeltingimuseks
- Parema südamepoole kateteriseerimise võib tegemata jätta vaid erandjuhtudel, mil patsiendi kriitilisest seisundist tulenev oht tema elule ületab spetsialisti hinnangul protseduurist saadava kliinilise kasu
- Ravi alustamine/lõpetamine toimub erialasisese konsiiliumi otsusega, mis vormistatakse ametliku dokumendina
- Ravi alustab ja juhib kogemustega spetsialist spetsialiseeritud PAH käsitlemise keskustes:
- Spetsialiseeritud PAH käsitlemise keskused Eestis:
 - SA Tartu Ülikooli Kliinikum
 - SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla

A. Altraja ©2009

Kehtib 01.07.2007

Pulmonaalhüpertensiooni kirurgiline ravi

Meetodid:

- Atrioseptostoomia
- Kopsude transplantatsioon (BLTX, HLTX)
- Pulmonaalne endarterektomia (PEA)

A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensiooni kirurgiline ravi: Balloon-atrioseptostoomia

- Idee - kaasasündinud ASD korral prognoos parem
- Palliatiivne meetod, vähendab parema vatsakese rõhku ja koormust, kuigi suurendab paremalt vasakule šunti
- Nugaballooniga väheinvasiivne meetod
- Suremus kõrge, eriti neil, kellel parema vatsakese puudulikkus ja madal SaO₂
- Kasutatakse äärmusliku meetodina maksimaalse konservatiivse ravi järel

A. Altraja ©2009

Humbert *et al.*, 2005

Pulmonaalhüpertensiooni kirurgiline ravi: Kopsude transplantatsioon

- Äärmuslik meede nendel raske PAH patsientidel, kellel muud ravimeetodid ei anna efekti
- PCH ja PVOD korral valikmeetodina (suunamine kohe vastava diagnoosi täpsustumisel)
- PAH korral → enamik keskusi teeb kahe kopsu transplantatsiooni (BLTX)
- Kaasasündinud südamerikete korral sõltub meetodi valik südame haaratusest:
- Üks südamerike → kahe kopsu transplantatsioon + südamerikke korrektsioon (BLTX)
- Multisüdamerike → südame-kopsu transplantatsioon (HLTX)

A. Altraja ©2009

4th World Symposium on PH, Dana Point, 2008

PAH: näidustused kopsusiirdamisele suunamiseks

- Sisuliselt halva prognoosi kriteeriumid

• III või IV NYHA funktsionaalne klass, mil seisund ei reageeri konservatiivsele ravile

• Kiirelt progresseeruv haigus

- Varane transplantatsioonijärjekorda lülitamine ("listing"), kui seisund ei reageeri medikamentoossele ravile
- Kui hea vastus medikamentoossele ravile – järjekorrast välja ("delisting")
- Äkiline massiivne seisundi halvenemine võimalik!
- Kõrge ootehele suremus!

A. Altraja ©2009

Orens *et al.*, International Guidelines, JHLT 2006

PAH: näidustused reaalseks kopsutrantsplaatatsiooniks

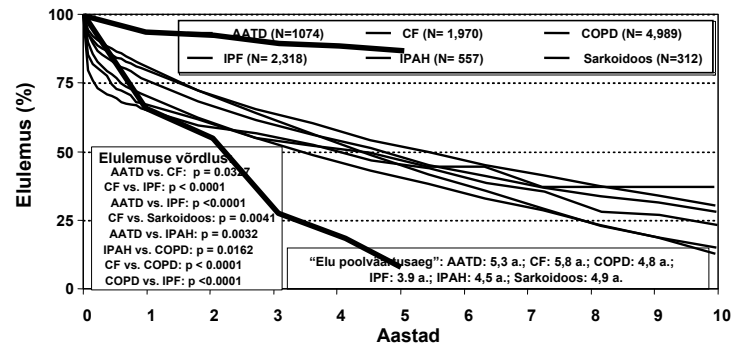
- Kõik uuringutega väljaselgitatud halva prognoosi kriteeriumid

- Püsivalt III või IV NYHA funktsionaalne klass vaatamata konservatiivsele ravile
- Väike (<350 m) või vähenev 6MWT distants
- Pakutav kaasaegne patogeneetiline konservatiivne ravi (prostaglandiini analoogid, ETRA, PDE5 inhibiitorid) ei anna tulemusi
- Südameindeks <2 L/min/m²
- Parema koja rõhk >15 mmHg

A. Altraja ©2009

Orens *et al.*, International Guidelines, JHLT 2006

Kopsutrantsplaatatsioonid täiskasvanutel (Kaplan-Meier'i elulemuse diagramm 1994–2004)



Steen V, Medsger T. Arthritis Rheum 2003

G.M. Verleden, Leuven, Belgium

A. Altraja ©2009

J Heart Lung Transplant 2006;25: 880-892

Süsteemsed sidekoehaigused ja PAH

Nimetatud haiguste tuntud ja ohtlik tüsistus

Esineb 2,6%-15,3%-l haigetest (Yoshida & Katayama, 2001, Humbert *et al.*, 2006)

- Süsteemne skleroos (skleroderma) (7-12%) (Mukerjee *et al.*, 2003; Hachulla *et al.*, 2005)
- Peamiselt CREST-sündroom
 - Sagedaim tüsistus ja peamine prognoosi määrav tegur
 - NT-proBNP tase otseselt seotud PAH'ga
- Süsteemne erütematoosne luupus (SLE) (25%) (Arcasoy *et al.*, 2003)
- Süsteemse sidekoehaiguse segavormid

Vähem:

- Reumatoidartriit (21%) (Dawson *et al.*, 2000)
- Dermatopolümüosiit
- Primaarne Sjögren'i sündroom

A. Altraja ©2009

Galie *et al.*; Lupus 2005

PAH süsteemsete sidekoehaiguste korral

- Kliiniline haiguspilt sarnane PAH omaga üldisemalt
- Fenotüübilised eripärad:
 - Peamiselt naised (F/M: 4:1)
 - Vanemad kui IPAH (keskmine vanus 66 a.)
 - Kaasuvad probleemid (kopsufibroos, vasaku südamepoole haigus)
 - Suremus PAH omast keskmiselt kõrgem – halvem prognoos (surmarisk 2,9 x võrreldes IPAH-ga) (Kawut *et al.*, 2003)
- ANA, RF, IgG, komplemendi fraktsioonide depositsioon veresoonte seina
- Võimalikud (kaas)mehhanismid:
 - Isoleeritud pulmonaalne arteriopaatia
 - Kopsufibroos
 - Vasaku südamepoole haigus
- Kord aastas TT-EhhoKG uuring: 79-100% tundlikkus (Barst *et al.*, 2004)

A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

PAH kontroll ja ravi süsteemsete sidekoehaiguste korral

- TT-EhhoKG uuring kord aastas [79-100% tundlikkus (Barst *et al.* 2004)]:
- Süsteemse skleroosi korral asümptomaatilistel patsientidel
- Teiste sidekoehaiguste korral sümptomite esinemisel
- Parema südamepoole kateteriseerimine on vajalik
- Reageerijate proportsioon kaltsiumikanaliblokaatoritele on väiksem kui IPAH puhul, nii lühikeses kui pikemas perspektiivis
- Ravi IPAH algoritmi järgi + põhihaiguse ravi

A. Altraja ©2009

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon süsteemse skleroosi puhul



• 37-aastane naispatsient süsteemse skleroosiga, tüsistuseks raske PAH. Kopsukahjustuse põhivorm – NSIP. PAH'le iseloomulik südame konfiguratsioon, hingeldus, arteriaalne hüpokseemia ja IV NYHA funktsionaalne klass.

A. Altraja ©2009

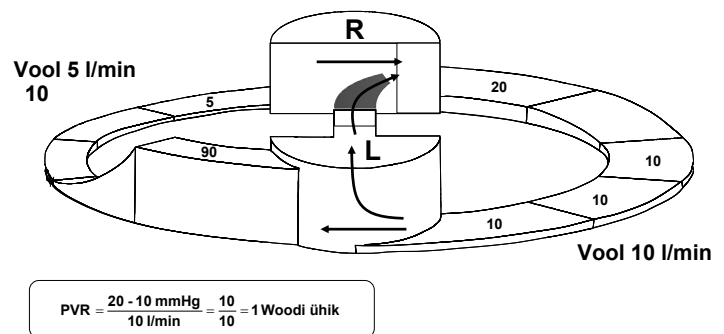
Kaasasündinud šunt süsteemset vereringest kopsuringesse: klassifikatsioon

- Eisenmenger'i sündroom:** olukord, kus kaasasündinud südamerikke tagajärjel tekkinud suuremahuline vasakult paremale šunt põhjustab raske kopsuveresoonte haiguse, mille tagajärjel suureneb oluliselt kopsuringe vaskulaarne resistentsus (PVR), mistõttu šundi suund muutub
 - Tekib ca 2 aastaga, olenemata defekti suurusest:
 - Kodade vaheseinadefektiga (ASD): 4-6%-l
 - Vatsakeste vaheseinadefektiga (VSD): 10%-l
- PAH, mis on seotud vasakult paremale šundiga:
 - Mõõdukad või suured defektid, PVR tõus on mõõdukas, vasakult paremale šunt on olemas, kuid puudub rahuolekutsüanoos
- PAH väikeste defektide korral:
 - ASD efektiivse läbimõõduga <2 cm ja VSD <1 cm (mõõdetuna ehokardiograafial), kliiniliselt sarnane idiopaatilise PAH-ga
- PAH pärast korrigeerivat südameoperatsiooni:
 - Kaasasündinud südamerikke korrigeeritakse, kuid PAH jääb või tekib vahetult või mõned kuud-aastad pärast operatsiooni ilma jääkdefektita

A. Altraja ©2009

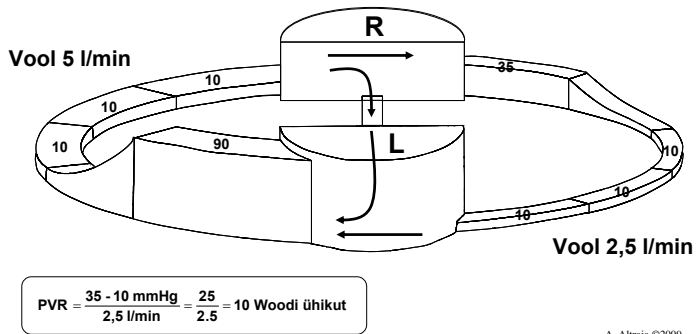
ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

Vasakult paremale šunt kaasasündinud südamerikkega: varane staadium



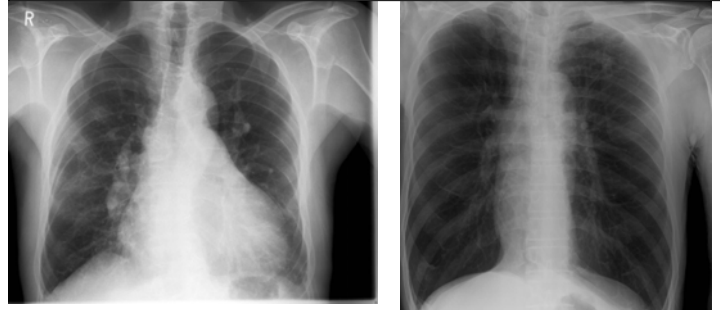
A. Altraja ©2009

Kaasasündinud südamerikke hiline staadium: tekkinud PH, šunt muutunud paremalt vasakule (Eisenmenger'i sündroom)



A. Altraja ©2009

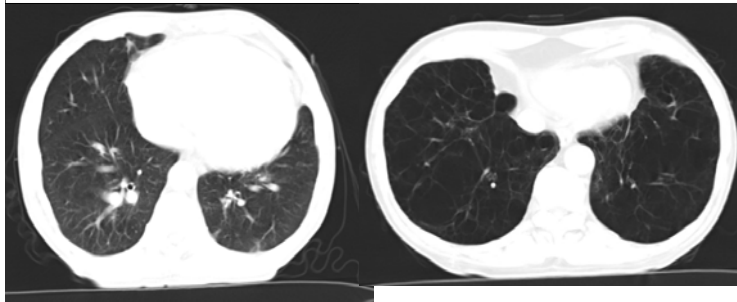
Eisenmenger'i sündroom ja pulmonaalhüpertensioon vs. tavaline emfüseem



• Vasakul 71-aastane meespatsient emfüseemi ja Eisenmenger'i sündroomiga. Emfüseemiga üksi seletamatu südame konfiguratsioon, hingeldus ja arteriaalne hüpkseemia ($PaO_2 < 47 \text{ mmHg}$). Suur ASD ehokardiograafial. Paremal võrdluseks klassikaline emfüseem.

A. Altraja ©2009

Eisenmenger'i sündroom ja pulmonaalhüpertensioon vs. tavaline emfüseem



Vasakul sama 71-aastane meespatsient emfüseemi Eisenmenger'i sündroomiga. Emfüseemiga üksi seletamatu südame konfiguratsioon, hingeldus, arteriaalne hüpkseemia ($PaO_2 < 47 \text{ mmHg}$) ja CT-l hästi nähtav kopsuarterite harude dilatatsioon. Paremal võrdluseks klassikaline emfüseem

A. Altraja ©2009

Krooniline trombembooliline

pulmonaalhüpertensioon (CTEPH)

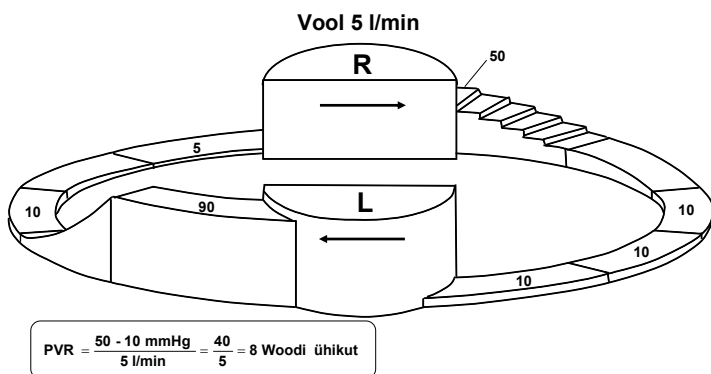
- Kopsuarterite obstruktsioon seinapidiselt organiseerunud trombidest ühekordse või pigem korduva trombemboolia järel
- Ka ilma eelneva trombembooliata [in situ tromboos (Hoepfer *et al.*, 2006)]
- Selle tagajärjel:
 - Tekib remodelleerumine, tõuseb PVR
 - Tekib progresseeruv PH ja parema südamepoole puudulikkus (Dartevelle *et al.*, ERJ 2004)
- Risk 3,8% KATE patsientidest 2 aasta jooksul (Condliffe *et al.*, AJRCCM 2008)
- Probleemiks fibrinolüütilise süsteemi anomaalia
- Patoloogia: klassikaline pulmonaalne hüpertensiivne arteriopaatia

Kliiniliselt parema vatsakese puudulikkus:

- Progresseeruv pingutusdüsnoe
- Verikõha
- Üldstaatuse allakäik
- Prognoos tõsine: 50% patsientidest /kõrge mPAP >50 mmHg jätk

A. Altraja ©2009

CTEPH: varane staadium



A. Altraja ©2009

CTEPH kliiniline väljendus ühtib kroonilise kopsuarteri trombemboolia omaga

- Kliiniline pilt sageli vaene, iseloomulikke kaebusi vähe või ei ole üldse
- Raskematel juhtudel klassikalise PAH pilt
- **Põhikaebus** – õhupuuduse kergel füüsilisel pingutusel
- Parema vatsakese puudulikkuse sümptomid
- Seejuures
 - Taustal puuduvad kroonilised kopsuhaigused
 - Eluanamneesis ei ole kopsuhaigusi
 - Ei ole ka tuntud kopsuhaiguste riskitegureid

A. Altraja ©2009

CTEPH diagnostika

- Aladiagnostitud – CTEPH olemasolu teadlikkust vaja tõsta
- Sagedasem splenektoomia järel, müeloproliferatiivsete haiguste ja põletikulise soolehaiguse korral
- Kontrollida CTEPH sihtes kõiki patsiente, kellel seletamatu PH
- Järelkontrollida patsiente, kellel on KATE põdemise mistahes perioodil olnud PH või parema vatsakese düsfunktsiooni tunnuseid
- EhhoKG rutiinselt 6 nädalat pärast KATE läbipõdemist leidmaks patsiente püsiva PH või parema vatsakese düsfunktsiooniga (Ribeiro *et al.*, 1999)
- Valikuuring on ventilatsiooni-perfusiooniuring
- Multidetektoriline CT-angiograafia vajalik mitteresoluutse ventilatsiooni-perfusiooniuringu tulemuse või selgete perfusioonidefektide korral

• CTEPH diagnoos: prekapillaarne PH (keskmine PAP \geq 25 mmHg ja PWP \leq 15 mmHg ning PVR >2 Wood'i ühikut) koos mitmete krooniliste/organiseeruvate trombid või embolitega elastsetes kopsuarterites (peatüves, sagara, segmenti- või subsegmentiarterites)

Hoeper *et al.*; 2007; ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

A. Altraja ©2009

CTEPH ravi

- Ainus PAH vorm, millel on olemas tervistumise perspektiiv!
- Kuratiivne ravi on pulmonaalne endarterektomia (PEA) – proksimaalse CTEPH korral
- 10-50% patsientidest see meetod ei sobi: distaalne CTEPH ja distaalne vaskulopaatia ei ole operatsiooniks kättesaadavad (Kim, 2006)
- PVR mõõtmine on oluline – parema südamepoole kateteriseerimine
- Kirurgiline ravi vaid neil, kellel vähemalt 50%-ne PVR langus on prognoositav
- Postop. PH on tähtsaim postoperatiivse elulemuse määraja
- Eluaegne antikoagulantravi (INR 2...3) näidustatud (Hoeper *et al.*, 2006)
- Antikoagulant, diureetikumid, digoksiin, hapnik siiski piiratud pikaajalise efektiga

Konservatiivne ravi – bosentaan: oluline PVR ja düspnoe indeksi alanemine ning südameindeksi tõus (Jais *et al.*, 2008):

- Inoperatiivsetele patsientidele
- Preoperatiivses perioodis
- Postoperatiivses perioodis sümptomaatilise residuaal-PH või PH retsidiivi korral

Hoeper *et al.*; 2007; ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

A. Altraja ©2009

Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon

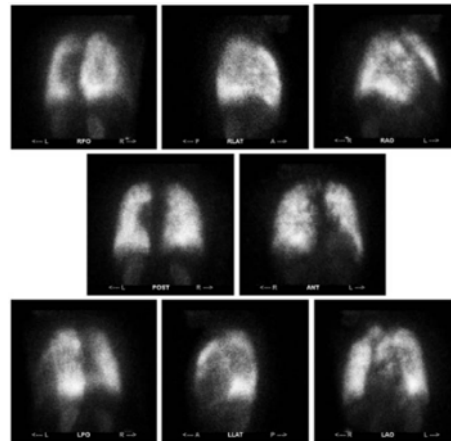
- Kopsuarterite CT-angiograafia (47 a. mees):
- NYHA IV klass; ülesvcõtted 5 aastase vahega



A. Altraja ©2009

Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon

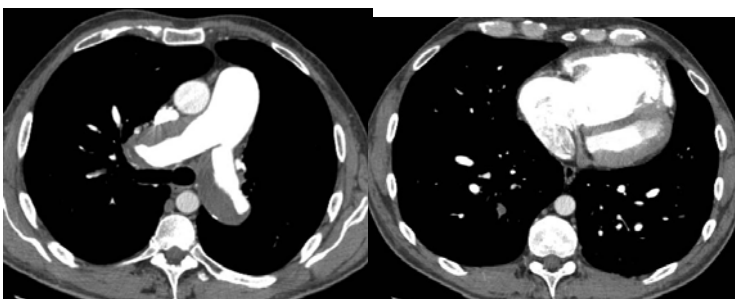
- Kopsuarterite CT-angiograafia (47 a. mees):
- Tsentraalne CTEPH
- Perfusiooniuring näitab perifeerset häirunud, kuid ühtlast perfusiooni



A. Altraja ©2009

Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon

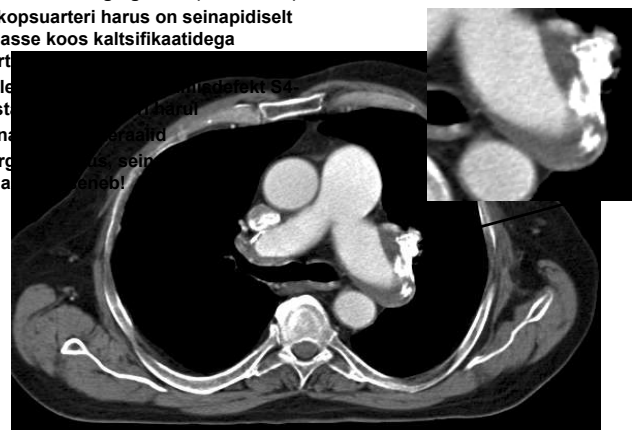
- Kopsuarterite CT-angiograafia (47 a. mees):
- Tsentraalne CTEPH



A. Altraja ©2009

Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon

- Kopsuarterite CT-angiograafia (70 a. mees):
- Vasaku kopsuarteri harus on seinapidiselt trombimasse koos kaltsifikaatidega (kopsuarterite tromboos)
- Kogu valemüüri paksus suurenenud
- S5 varustusega kopsuarterite seinad
- Keskseina paksus suurenenud
- KATE järgi on kopsuarterite seinad trombimassidega täidetud



HIV infektsioon ja PAH

- Esinemissagedus ca 0,5% HIV-positiivsete seas (6-12 x kõrgem kui üldpopulatsioonis) (Friese *et al.*, 2005: 1000 x)
- Kliiniliselt meenutab IPAH
- 71-81%-l patsientidest avastatakse kauglearenenud WHO staadiumis
- Sagedamini mehed ja süstivad narkomaanid
- PAH teke ei sõltu CD4+ rakkude arvust
- Asümptomaatilisi HIV-positiivseid patsiente ei ole tarvis PAH suhtes skriinida
- TT-EhhoKG HIV kardiaalsete komplikatsioonide testimiseks ebaselge düspnoe korral
- Prognoos: 3 aasta elulemis 21% WHO III-IV funkts. klassi korral ja 84% väheste sümptomitega patsientidel (Nunes *et al.*, 2003)
- PAH prognoos sõltub CD4+ rakkude arvust (>212 rakku / μ L), HAART, epoprostenoolravi)
- Ravi sarnane IPAH raviga, antikoagulatsioon ei ole näidustatud

ESC-ERS Guidelines on PH, Eur Heart J 2009

A. Altraja ©2007

Vasaku südamepoole-tekese pulmonaalhüpertensiooni põhjused

Vasaku südamepoole pumbafunktsiooni häired

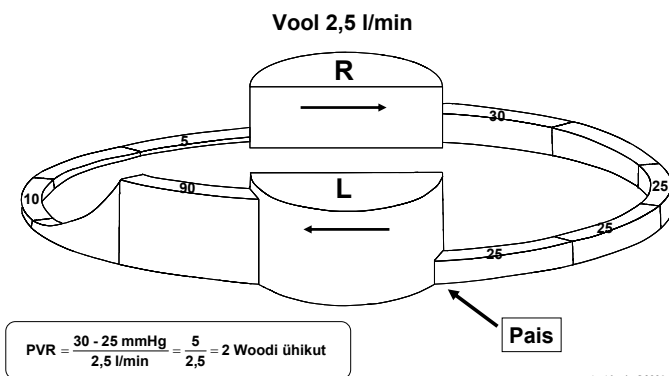
- Diastoolse funktsiooni häire – peamine!
 - EhhoKG-l tihti “raske hinnata” → olemas!
- Süstoolse funktsiooni häired

Põhjused:

- Puudulikkus
- Isheemiline kahjustus
- Kõik kardiomüopaatid
 - Dilatiativne
 - Restriktiivne
- Rütmihäired
- Vasaku poole klapiirikked
- Väljutusfraktsioon (%) ei ole indikatiivne

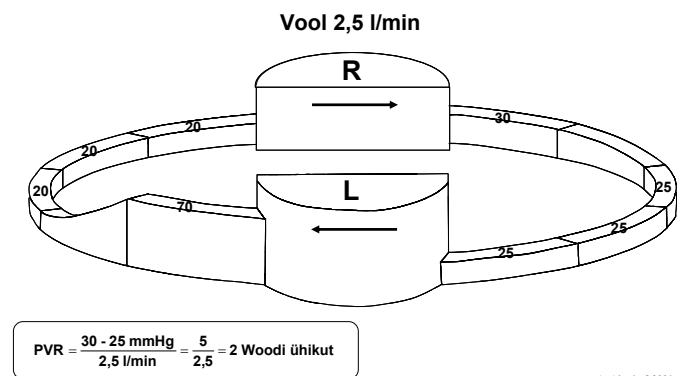
A. Altraja ©2009

PH vasaku südamepoole puudulikkuse korral: PVR on normis



A. Altraja ©2009

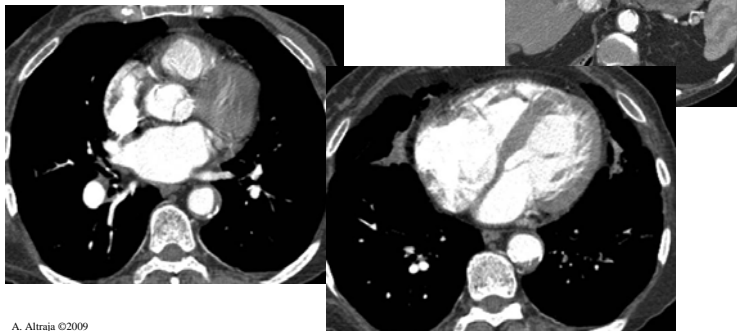
PH mõlema südamepoole puudulikkuse korral: PVR on normis, CVP tõusnud, RR langunud



A. Altraja ©2009

PH vasaku südamepoole puudulikkuse korral

- 81-aastane naispatsient südamepuudulikkusega
- Kopsuarterite läbimõõdu suurenemine
- Kopsuveenide dilatatsioon
- Lisanduv parema südamepoole puudulikkus



A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensioon KOK korral

- Kahtlustada kui: raske hüpokseemia, madal DL_{CO}, parema vatsakese puudulikkus
- Raske KOK tavaline (Wright *et al.*, 2005) ja peamine kardiovaskulaarne komplikatsioon (Lee-Chiong Jr & Matthay, 2003)
- PH on KOK haigetel tavaliselt rahuolekus kerge, oluliseks muutub koormusel
- Parema vatsakese järelkoormuse kiire tõus võib põhjustada südame parema poole puudulikkuse (Wright *et al.*, 2005; Naeije *et al.*, 2005)
- Rasket, kliiniliselt olulist PH esineb 0,1-0,2%-l KOK haigetest (Naeije *et al.*, 2005)
- Kopsuarteri keskmise rõhu (mPAP) tõus rahuolekus on halva prognoosi indikaator (Wright *et al.*, 2005)
- Seos PAP ja elumuse vahel on sarnane IPAH haigete omaga (Naeije *et al.*, 2005)

A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensiooni tekkemehhanismid KOK korral

- Primaarne – krooniline hüpoksiline pulmonaalne vasokonstriksioon (Klinger & Hills, 1991)
- ➔ püsiv meedia hüpertroofia (Naeije *et al.*, 2005)
- Veresoonte kõikide kihtide remodelleerumine – obstruktsiooni irreversibelsus vaatamata hapniku manustamisele (Naeije *et al.*, 2005)
- Kopsuveresoonte destruktsioon, arvu ja summaarse ristlõike vähenemine
- Muutunud hingamismehhanika
- Suurenenud vere viskoossus (Lee-Chiong Jr & Matthay, 2003)
- PH'ga KOK patsientidel on halb prognoos

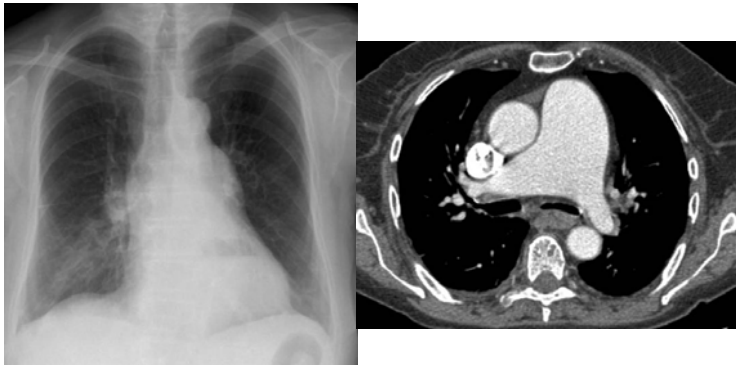
A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensiooni diagnostika KOK korral

- Tähtis – alati osata kahtlustada!
- Mõelda, millest on tungitud PH igal konkreetsel KOK patsiendil, kellel EhhoKG-I leitakse tõusnud mPAP
- Mõelda, kas tõusnud pulmonaalrõhk on ikka proportsioonis KOK raskusastmega
- Haiguse suhtes düsproportsionaalselt kõrge EhhoKG-I mõõdetud mPAP (“düsproportsionaalne PH”) on:
 - Ekslik
 - Viitab muule kaasuvale PAH põhjusele
 - Viitab halvale prognoosile
- Diagnoosimine: PH'ga KOK patsientidel on halb prognoos
- EhhoKG – keeruline ja väheusaldusväärne tingituna rindkere hüperinflatsioonist
- Parema südamepoole katteriseerimine on kasutusel
- Parema vastakese MRI uuring (Naeije *et al.*, 2005)

A. Altraja ©2009

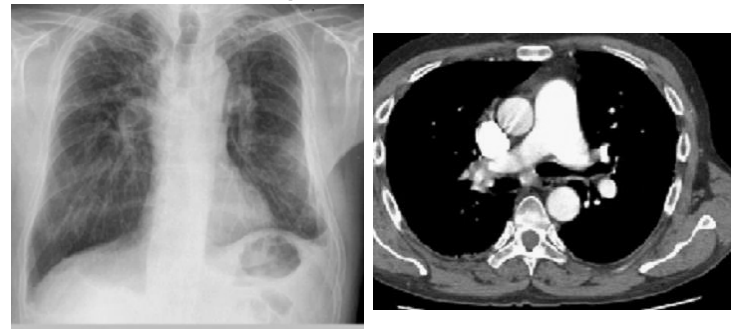
Pulmonaalhüpertensioon KOK korral



- Kerge pulmonaalhüpertensioon 89-aastasel naispatsiendil
- Lisaks näha suur söögitorulahi song

A. Altraja ©2009

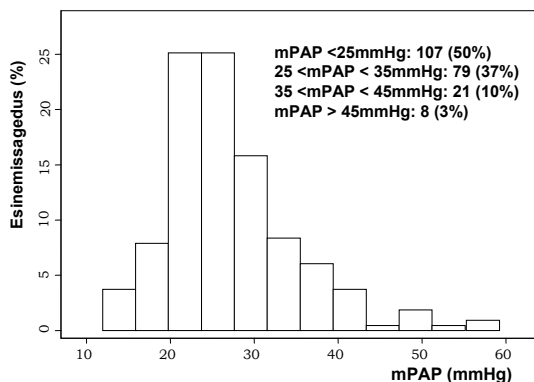
Pulmonaalhüpertensioon KOK? korral



- EhhoKG-I raske pulmonaalhüpertensioon (107 mmHg) 54-aastasel meespatsiendil
- Lisaks miliaarse tuberkuloosi järel bilateraalne kopsufibroos (FVC 44%, FEV₁ 32%, DLCO 23%)
- Otsesel mõõtmisel pulmonaalrõhk 37,5 mmHg

A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensioon KOK korral



215 KOK patsienti, suunatud LVRS või kopsusiirdamisele

Marc Humbert, ERS 2006

Thabut *et al.*, Chest 2005

A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensiooni ravi KOK korral

- Hapnikravi on soovitatav PH-KOK korral (Chaouat *et al.*, 2005)
- Pikaajaline hapnikravi siiski väheefektiivne raske remodelleerumise tõttu (Wright *et al.*, 2005; Naeije *et al.*, 2005)
- Patsientidel, kellel pole peale KOK muud orgaanilist põhjust PH tekkeks sarnanevad IPAH'ga: raske düspnoe ja halb prognoos

- KOK-PAH → parema südamepoole kateteriseerimine
- → PAH ravi vastavalt algoritmile

4th World Symposium on PH, Dana Point, 2008

A. Altraja ©2009

PH sarkoidoosi korral - levimus

- Sarkoidoosi tuntud ja raske tüsistus

Levimus

- ≤ 5% kõikidest patsientidest (Nunes *et al.* 2006)
- 5.7% ambulatoorselt ravitavatest sarkoidoosipatsientidest (Handa *et al.*, 2006)
- 78.3% patsientidest kauglearenenud haigusega
- Sagedasem mustanahalistel
- Olemasolu korral on PH halva prognoosi markeriks (Shorr *et al.*, 2003)
- Kopsutransplantatsiooni ootel olevate kauglearenenud ILD-ga patsientide seas (Shorr *et al.*, 2002):
 - PAH on sarkoidoosi korral sagedasem kui IPF haigetel
 - PAP on sarkoidoosist tingitud PAH korral kõrgem kui > IPF'st tingitud PAH korral

A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensioon sarkoidoosi korral

- Levimus 5,7%-l ambulatoorsetest patsientidest (Shorr *et al.*, 2005), kuid 78,3%-l kopsude transplantatsiooni ootel olevatest (Shorr *et al.*, 2002)

Millal kahtlustada:

- Mustanahaline rass, hapniksõltuvus
- Seos kõrge suremusega

Patogenees:

- Multifaktoriaalne, oluline endoteeliini rada (ET-1 konts. Kõrgem granuloomides) (Foley ja Metersky, 2005)
- Parenhüümi destruktsioon ja fibroos
- Kopsuarterite kompressioon suurenenud lümfisõlmede poolt
- Granulomatoosne protsess arterites, veenides
- Primaarne arterite haigus kui ka PVOD

A. Altraja ©2009

PH sarkoidoosi korral – tekkerisk

- Kõrge radioloogiline staadium (IV)
- Meessugu
- Oluline D_{LCO} langus
- Madal SpO_2
- Kopsufibroosi ulatus – seosed vastuolulised

A. Altraja ©2009

PH sarkoidoosi korral – kõrge suremuse riskitegurid

- Mustanahaline rass
- Pikaajalise hapnikravi vajadus
- NYHA IV funktsionaalne klass

Suremusega ei ole seotud:

- Hemodünaamilised parameetrid
- Kopsufunktsioon (spirometriline)

A. Altraja ©2009

Nunes *et al.*, Thorax 2006**PH sarkoidoosi korral - mehhanismid**

- Keerukas patogenees, mitmed erinevad fenomenid:
 - Distaalse kapillaaristiku destruktsioon kopsufibroosi tõttu
 - Krooniline hüpokseemia
 - Kopsuarterite tüvede väline kompressioon mediastinaalse või hilaarse lümfadenopaatia või fibroosi tagajärjel
 - Veresoonte spetsiifiline granulomatoosne põletik
 - Sarnasus sekundaarse pulmonalse venooklusiivse haigusega (PVOD) (Takemura *et al.*, 1992)
 - Sekundaarne portopulmonaalhüpertensioon maksa sarkoidoosist (Salazar *et al.*, 1994)
 - Primaarne pulmonaalne vasokonstriktioon ja vaskulopaatiad vasokonstriktiivsete ja remodelleerumist toetavate faktorite toimest) (Foley *et al.*, 2005)
 - Endoteeliin (ET)-1

A. Altraja ©2009

PH sarkoidoosi korral – seosed

- Nõrk seos sarkoidoosi üldise raskusega

PH olemasolu ja raskus korreleerub halvasti:

- Spirometriliste väärtustega (kopsufunktsiooniga)
- Arteriaalse vere gaaside osarõhkudega
- Kopsufibroosi olemasolu või puudumisega (Nunes *et al.*, 2006; Fisher *et al.*, 2006)

PH eest sarkoidoosi korral on vastutavad kopsukoe destruktsiooni ja hüpokseemia kõrval pigem teised mehhanismid:

- Endoteeli düsfunktsioon
- Veresoonte spetsiifiline granulomatoosne põletik
- PVOD

A. Altraja ©2009

Nunes *et al.*, Thorax 2006

Endoteliin-1 sarkoidoosipuhuse PH patogeneesis

- Endoteeli düsfunktsioon

ET-1, potentsse vasokonstriktori ja mitogeeni suurenenud kontsentratsioonid sarkoidoosi korral:

- BAL vedelikus ja sarkoidsetes granuloomides (Terashita *et al.*, 2006)
- Uriinis (Sofia *et al.*, 1995)
- Seerumis – korrelatsioon haiguse aktiivsusega, madal kontsentratsioon remissioonis (Letizia *et al.*, 2001)
- ET-3 kontsentratsioon ei ole sarkoidoosi korral tõusnud (Terashita *et al.*, 2006)

A. Altraja ©2009

Sarkoidoosipuhuse PH diagnoos

- Baseerub PH või PAH sümptomitel ja tunnustel, mis esinevad kinnitatud diagnoosiga sarkoidoosihaiel
- Esialgne diagnostiline lähenemine identne PAH puhusega:
 - Kliiniline kahtlus PH esinemisele
 - PH kindlakstegemine
 - PH raskusastme ja funktsionaalse klassi määramine
 - PAH hindamine (tüüp, funktsionaalne staatus, hemodünaamika)
- Parema südamepoole kateteriseerimine (RHC), eriti kui desaturatsioon tekib füüsilisel pingutusel ($SpO_2 < 88\%$):
 - Kinnitamaks PH diagnoosi
 - Viimaks läbi akuutset pulmonaalset vasoreaktiivsustesti
 - Vasoreaktiivsustestist loobumine kõne alla ainult siis, kui EhhoKG järgi normaalne kopsuarteri rõhk (PAP)
- Südame haaratuse kindlakstegemine
 - Südamekahjustus võib mõjutada koormustestimist
 - EhhoKG
 - MRI (MRI-juhitud biopsia)

A. Altraja ©2009

Sarkoidoosipuhuse PAH ravi

- Süsteemsed glükokortikoidid ie anna PH osas efekti
- Sarkoidoosipuhust PH võib edukalt ravida samade ravimiklasside esindajatega, mis on efektiivsed IPAH ja süsteemset sidekoehaiguste puhuse PAH korral:
 - Endoteliini retseptorite antagonistid (ETRA)
 - Prostanoidid (prostatsükliini analoogid)
 - PDE5 inhibiitorid (PDE5I)

Sharma *et al.*, 2005

A. Altraja ©2009

PAH sarkoidoosi korral kokkuvõttes

- Küllaldaselt teadvustamata probleem
- Võib esineda sõltumata:
 - Kopsufunktsiooni kahjustuse suurusel
 - Hypokseemiast
 - Kopsufibroosist
- Olemasolu korral halvendab oluliselt prognoosi
- Diagnostiline lähenemine suuresti sama, mis IPAH korral
- Ravimid, mis töötavad IPAH korral, on ilmselt efektiivsed ka sarkoidoosipuhuse PH korral
- Kiire vasoreaktiivsus sarkoidoosipuhuse PH korral on hea
- Esialgne kogemus on piiratud, ent lubav
- Käimas mitmed 3. faasi uuringud

A. Altraja ©2009

Pulmonaalhüpertensioon IPF korral

- PH on IPF sage komplikatsioon – 8% (Hamada *et al.*, 2007)
- PH tõenäoline, kui madal DL_{CO} , hapniksõltuvus, lühike 6MWT distant (Lettieri *et al.*, 2006)
- Kaugelearenenud IPF haigetel on PH 31,6%-l (Lettieri *et al.*, 2006)
- PH ei ole seotud restriktiooniga (Wells *et al.*, 2003)

Patogeneesis:

- Seos endoteelrakkude geenide ekspressiooni muutustega: (ET-1 \uparrow , PLA $_2\uparrow$, 5-LO \uparrow , PGE $_2\downarrow$, TNF- $\alpha\uparrow$, FGF \uparrow , TGF- $\beta\uparrow$, IFN- $\gamma\downarrow$) (Charbeneau *et al.*, 2005; Gagermeier *et al.*, 2005)
- Endoteliin, NO/cGMP signaalirada (Fell ja Martinez, 2007)
- Südame düsfunktsioon
- PAH näitab halba prognoosi – kõrgem suremus (Lettieri *et al.*, 2006)

- IPF-PAH → parema südamepoole kateteriseerimine
- → PAH ravi vastavalt algoritmile

4th World Symposium on PH, Dana Point, 2008

A. Altraja ©2009

IPF ravisoovitused

Kolmikravi: korruga alustada:

- Süsteemne glükokortikoid 0,5 mg/kg, annust edaspidi langetades 10 mg säilitusannuseni prednisolooni j. 2.-3. ravikuust
- Asatiopriin 25-50 mg, annust tõstes 150 mg-ni 2.-3. ravikuust
- N-atsetüültsüsteiin (NAC) suures annuses: 600 mg x3 pidevalt
- Glükokortikoidid ja asatiopriini ei peaks kasutama ilma N-atsetüültsüsteiinita !

Wells *et al.*, Thorax 2008; 63(Suppl 5): v1-58

A. Altraja ©2009