

БЕЛОДРОБНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

НОВОСТИ ОТ ПРЕПОРЪКИТЕ НА
ЕВРОПЕЙСКОТО КАРДИОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО ОТ 2022 Г.



БЕЛОДРОБНАТА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ (БАХ)

представлява рядко заболяване с ненапълно изяснена етиология, при което основен патологичен процес е белодробното съдово ремоделиране с развитие на белодробна съдова обструкция, повишаване на белодробното съдово съпротивление и налягането в белодробната артерия, което води до тензионно обременяване на дясната камера и в напредналите стадии до деснокамерна недостатъчност и смърт. Новостите в публикуваните актуализирани препоръки на Европейското кардиологично дружество от 2022 година, които са предмет на настоящия обзор, засягат хемодинамичната дефиниция, класификацията, диагностичния алгоритъм, рисковата стратификация и терапевтичния алгоритъм на заболяването.



Въведение

доц. д-р Елена
Димитрова

Национална
кардиологична
болница,
Клиника по
кардиология,
гр. София

Ключови думи:

белодробна
артериална
хипертония,
препоръки,
дефиниция,
класификация,
рискова
стратификация,
терапевтичен
алгоритъм

Белодробната артериална хипертония (БАХ) представлява рядко заболяване с ненапълно изяснена етиология, при което основен патологичен процес е белодробното съдово ремоделиране с развитие на белодробна съдова обструкция, повишаване на белодробното съдово съпротивление и налягането в белодробната артерия, което води до обременяване на дясната камера и в напредналите стадии до деснокамерна недостатъчност и смърт. През отминалата 2022 г. бяха публикувани обновените препоръки за Европейското кардиологично дружество (ESC) за

диагностика и лечение на белодробна хипертония (БХ)^[1]. Много от промените бяха коментирани още през 2018 г. на проведения се в Ница Шести световен симпозиум по белодробна хипертония. Най-общо, новостите засягат хемодинамичната дефиниция, класификацията, диагностичния алгоритъм, рисковата стратификация и терапевтичния алгоритъм.

Нова хемодинамична дефиниция

Според новите препоръки на ESC

белодробна хипертония се приема при средно налягане в белодробната артерия над 20 mmHg, измерено чрез гясна сърдечна катетеризация^[1]. Безспорно свалянето на тази граница от 25 на 20 mmHg е една от най-важните промени, тъй като това вероятно ще доведе до промени в диагностицирането и лечението на заболяването. Кое наложи тази промяна? Границата от 25 mmHg не беше променена от Първия световен симпозиум по БХ, проведен в Женева през 1973 г.^[2] Приемането на тази горна граница тогава дава възможност на лекарите да разграничават случаите на първична БАХ от другите форми на БХ (най-често

свързани с белодробна патология), характеризиращи се с по-ниско средно налягане в белодробната артерия и поне отчасти предотвратява свърхдиагностицирането и свърхлечението през следващите години^[3]. Колко е горната граница на нормата на налягането в белодробната артерия дава отговор един анализ на *Kovacs и съавтори* от 2009 г., в който са анализирани данните от проведена ясна сърдечна катетеризация при 1187 здрави доброволци – установява се средно налягане в белодробната артерия в покой 14.0 ± 3.3 mmHg, като тази стойност не се влияе от пола и етническата принадлежност и се влияе слабо от възрастта и положението на тялото^[4].

Две стандартни отклонения предполагат, че горната граница на нормалното средно налягане в белодробната артерия е 20.6 mmHg^[3]. Още повече, че има данни, че пациентите с ниско нормално средно налягане в белодробната артерия (≤ 17.3 mmHg) имат значително по-добра прогноза от тези с високо нормално и гранично налягане (20.6-24.9 mmHg). При последните се установява значимо белодробно съдово засягане, дефинирано като белодробно съдово съпротивление >3 WU в 36%, и по-висок риск за прогресия на заболяването до изявена БАХ и смърт в сравнение с групата с ниско нормално налягане^[5].

Важно е да се подчертае, че до момента тези пациенти не са били включвани в проучванията за БАХ и не се знае дали биха имали полза от утвърдената в практиката специфична терапия. За дефиниране на БАХ и разграничаване на случаите, дължащи се на белодробно съдово засягане от тези, свързани с увеличаване на сърдечния дебит или покач-

ване на пулмокапилярното налягане >15 mmHg при левостранни сърдечни заболявания, в дефиницията трябва да се включи и белодробно съдово съпротивление ≥ 2 WU (160 dyn.sec/cm⁵). То се изчислява като (средно налягане в белодробната артерия – пулмокапилярно налягане)/сърдечен дебит. Въвежда се и категория „БХ при физическо усилие“ – при нормални условия с увеличаването на дебита при физическо усилие се покачва и налягането в белодробната артерия, но при налично белодробно съдово засягане това покачване на налягането на 1L увеличение на сърдечния дебит е много по-изразено (средно налягане в белодробната артерия/сърдечен дебит наклон между покой и натоварване >3 mmHg/L/min)^[6].

Обновена клинична класификация на БХ

Целта на клиничната класификация на БХ е да категоризира клиничните състояния, характеризиращи се с повишено налягане в белодробната артерия, на базата на сходни патофизиологични механизми, клинична картина, хемодинамични характеристики и терапевтично поведение. Обновената клинична класификация на БХ, публикувана в препоръките на ESC, е представена по-долу^[1]:

1. Белодробна артериална хипертония (БАХ)

1.1. Идиопатична

1.1.1. Нон-респондери при вазореактивен тест

1.1.2. Остри респондери при вазореактивен тест

1.2. Наследствена

1.3. Асоциирана с лекарства и токсини

1.4. БАХ, асоциирана със:

1.4.1. Съединително-тъканни болести

1.4.2. HIV-инфекция

1.4.3. Портална хипертония

1.4.4. Вродени сърдечни пороци

1.4.5. Шистозомиаза

1.5. БАХ с данни за венозно/капилярно засягане (белодробна венооклузивна болест/белодробна капилярна хемангиоматоза)

1.6. Персистираща БХ на новороденото

2. БХ, дължаща се на болести на лявото сърце

2.1. Сърдечна недостатъчност

2.1.1. Със запазена фракция на изтласкване

2.1.2. С леко редуцирана или запазена фракция на изтласкване

2.2. Клапни сърдечни заболявания

2.3. Вродени/придобити сърдечни заболявания, водещи до посткапилярна БХ

3. БХ, дължаща се на белодробни заболявания и/или хипоксия

3.1. Обструктивни белодробни заболявания

3.2. Рестриктивни белодробни заболявания

3.3. Други белодробни заболявания със смесен обструктивен/рестриктивен модел

3.4. Хиповентилационни синдроми

3.5. Хипоксия без белодробно заболяване

3.6. Белодробни заболявания на развитието

4. БХ, дължаща се на белодробна

артериална обструкция

4.1. Хронична тромбоемболична БХ

4.2. Други белодробни артериални обструкции

5. БХ с неясни и/или многофакторни механизми

За първи път в класификацията в рамките на идиопатичната БАХ се въвежда отделна подгрупа, включваща пациентите с положителен отговор при вазореактивен тест. Въпреки че ремоделирането на малките белодробни артерии е основната патологична находка при БАХ, вазоконстрикцията също играе важна роля в патофизиологията на заболяването. Отдавна е известно, че пациентите, които отговарят на терапия с високи дози калциеви антагонисти, имат много по-добра дългосрочна прогноза в сравнение с нон-респондерите^[7]. Докато преди се смяташе, че при респондерите заболяването е диагностицирано в по-ранен стадий, към момента се натрупват все повече данни, че по-скоро се касае за различно заболяване с по-бавна спонтанна еволюция и по-добра прогноза. При такива пациенти е доказана свръхекспресия на определени гени, свързани с контракцията на съдовата гладка мускулатура^[8]. Провеждането на вазореактивен тест се препоръчва в рамките на диагностичната ясна сърдечна катетеризация, а в някои случаи и при проследяването при пациенти с идиопатична, наследствена и асоциирана с медикаменти БАХ. Изследването целъ да идентифицира пациентите, които могат да бъдат лекувани с високи дози калциеви антагонисти. Като положителен остър отговор се дефинира спад в средното налягане в белодробната артерия с ≥ 10 mmHg до абсолютна

стойност ≤ 40 mmHg при увеличен или непроменен сърдечен дебит. За провеждането на теста се препоръчва използване на агенти с бързо начало на действие и кратък ефект като азотен оксид, илопрост и епопростенол. Важно е да се подчертае, че респондерите на калциеви антагонисти са едва около 10% и намаляват при дългосрочно проследяване, поради което е необходимо редовно мониториране на ефекта от терапията и при необходимост замяна или комбиниране със специфична терапия. Освен това, гозите на калциевите антагонисти, използвани за лечение на БАХ, са по-високи от използваните с други индикации. Рутинната им употреба при негативен или при липса на проведен вазореактивен тест може да доведе до тежки странични ефекти като хипотония, синкоп и деснокамерна недостатъчност и е противопоказана^[1].

Обновен диагностичен алгоритъм

Диагностичният алгоритъм при БАХ отразява пътя на пациента с неизяснена диспнея при усилие и/или суспекция за БАХ. Най-общо той има три основни стъпки – суспекция за БАХ, провеждане на допълнителни изследвания за отхвърляне на някои по-чести причини за БХ като белодробно или левостранно сърдечно заболяване и потвърждаване на диагнозата в експертен център с провеждане на ясна сърдечна катетеризация. Предвижда се бързо насочване към експертен център с пропускане на някои стъпки от алгоритъма при наличие на критерии за висок риск или при съмнение за БАХ или хронична

тромбоемболична БХ. Подчертава се важноста на добрата информираност за заболяването, колаборацията между различните специалисти и своевременното насочване на пациента към експертен център^[1].

Нов модел за рискова стратификация

Независимо от използвания модел, оценката на риска от клинично влошаване или смърт е задължителна както при поставянето на диагнозата, така и в хода на проследяването при всеки пациент с БАХ. Според препоръките рисковата стратификация е определяща за избора на начална терапия и за ескалирането ѝ при проследяването. Най-общо целта на съвременната терапията е постигане на нискорисков профил. По-високият риск предполага по-агресивна терапия от самото начало, включително ранно насочване за белодробна трансплантация. В Табл. 1 са представени показателите, препоръчвани от ESC, за рискова стратификация на пациентите с БАХ на базата на тяхната доказана връзка с прогнозата. В групата с нисък риск попадат пациенти със стабилен ход на заболяването, в нисък функционален клас, с относително съхранен физически капацитет и без признаци на клинично значима деснокамерна дисфункция. В групата с интермедиерен риск попадат пациентите в по-висок функционален клас, с умерено намален физически капацитет и с признаци на деснокамерна дисфункция, но без деснокамерна недостатъчност. В групата с висок риск заболяването прогресира и пациентите са във висок функционален

таблица 1

"ТРИСЛОЕН МОДЕЛ" НА ESC ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА ПРИ БАХ⁽¹⁾

Прогностични показатели	Нисък риск <5%	Интермеდიерен риск 5-20%	Висок риск >20%
Клинични белези на десностранна СН	Липсващи	Липсващи	Налични
Прогресия на симптомите	Не	Бавна	Бърза
Синкоп	Не	Епизодичен синкоп ^a	Повтарящи се синкопи ^b
WHO функционален клас	I, II	III	IV
6-минутен тест с ходене	>440 метра	165-440 метра	<165 метра
Кардио-пулмонален тест с натоварване	Пикова $VO_2 >15$ ml/min/kg (>65% от очакваната) VE/VCO ₂ наклон <36	Пикова VO_2 11-15 ml/min/kg (35-65% от очакваната) VE/VCO ₂ наклон 36-44	Пикова $VO_2 <11$ ml/min/kg (<35% от очакваната) VE/VCO ₂ наклон >44
Биомаркери: BNP/NT-proBNP	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50-800 ng/l NT-proBNP 300-1100 ng/l	BNP >800 ng/l NT-proBNP >1100 ng/l
Ехокардиография	Площ на ДП <18 cm ² TAPSE/sPAP >0.32 mm/ mmHg Без перикарден излив	Площ на ДП 18-26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19-0.32 mm/ mmHg Минимален перикарден излив	Площ на ДП >26 cm ² TAPSE/sPAP <0.19 mm/ mmHg Умерен или голям перикарден излив
Ядрено-магнитен резонанс	RVEF >54% SVI <40 ml/m ² RVESVI <42 ml/m ²	RVEF 37-54% SVI 26-40 ml/m ² RVESVI 42-54 ml/m ²	RVEF <37% SVI <26 ml/m ² RVESVI >54 ml/m ²
Хемодинамика	Налягане в ДП <8 mmHg СИ ≥ 2.5 l/min/m ² SVI > 38 ml/m ² SvO ₂ >65%	Налягане в ДП 8-14 mmHg СИ 2-2.4 l/min/m ² SVI 31-38 ml/m ² SvO ₂ 60-65%	Налягане в ДП >14 mmHg СИ <2 l/min/m ² SVI <31 ml/m ² SvO ₂ <60%

СН = сърдечна недостатъчност; WHO = World Health Organization/Световна здравна организация; BNP = мозъчен натриуретичен пептид; NT-proBNP = N-терминален мозъчен натриуретичен пептид; ДП = дясно предсърдие; TAPSE = систолно преместване на равнината на трикуспидалния пръстен; sPAP = систолно налягане в белодробната артерия; VO_2 = кислородна консумация; VE/VCO₂ = отношение минутна вентилация към обем на издишания въглероден диоксид; СИ = сърдечен индекс; SVI = индексирен ударен обем; SvO₂ = кислородна сатурация на смесената венозна кръв; RVEF = деснокамерна фракция на изтраскване; RVESVI = индексиран деснокамерен телесистолен обем; a = епизодичен синкоп по време на енергично или тежко физическо натоварване или епизодичен ортостатичен синкоп при иначе стабилен пациент; b = рецидивиращи синкопи при малки или обичайни физически усилия.

клас, с прояви на тежка деснокамерна дисфункция или деснокамерна недостатъчност и с вторична органна дисфункция. В предишния вариант на този модел за рисковата стратификация изчислената едногодишна смъртност в съответните групи беше <5%, 5-10% и >10%. Нови данни от регистри обаче показаха доста по-висока от очакваната смъртност в групите с интермедиерен и висок риск – съответно 5-10% и >20%, поради което в настоящите препоръки моделът е актуализиран. Още една промяна е, че вече се препоръчва из-

ползване на този „трислоен модел“ само при началната оценка на пациентите преди започването на терапия. В хода на проследяването се препоръчва използването на нов „четирислоен модел“, в който групата с интермедиерен риск допълнително се разделя на интермедиерен-нисък и интермедиерен-висок риск⁽¹⁾.

Причината, поради която се налага тази промяна е, че при използването на стария „трислоен модел“ около 60-70% от пациентите попадат в групата с интермедиерен риск.

„Четирислойният модел“ има много по-висока чувствителност за улавяне на промени в състоянието в хода на проследяването, а тези промени имат връзка със смъртността в дългосрочен план. Така че основното предимство на „четирислойния модел“ за рисковата стратификация е неговата по-добра дискриминативна сила в групата с интермедиерен риск, което има пряко отношение към вземането на решения, касаещи терапията. Новият „четирислойен модел“ за рисковата стратификация е представен в Табл. 2.

таблица 2

"ЧЕТИРИСЛОЕН МОДЕЛ" НА ESC ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА ПРИ БАХ В ХОДА НА ПРОСЛЕДЯВАНЕТО СПОРЕД ПРЕПОРЪКИТЕ НА ESC^[1]

Прогностични показатели	Нисък риск	Интермедиерен – нисък риск	Интермедиерен – висок риск	Висок риск
Точки	1	2	3	4
WHO функционален клас	I или II	–	III	IV
6-минутен тест с ходене	>440 метра	32-440 метра	165-319 метра	<165 метра
BNP или NT-proBNP	<50 и <300 ng/l	50-199 и 300-649 ng/l	200-800 и 650-1100 ng/l	>800 и >1100 ng/l

Обновен терапевтичен алгоритъм

При пациентите с положителен вазореактивен тест се запазва препоръката за стартиране на терапия с калциев антагонист в максимално поносима индивидуална доза. При негативен вазореактивен тест следва да се започне специфична терапия с един или комбинация от медикаменти от основните класове – ендотелин-рецепторни антагонисти (ЕРА), фосфодиестеразни инхибитори (ФДИ)/стимулатори за разтворимата гуанилат циклаза и простациклинови аналози/простациклин-рецепторни агонисти. При наличие на придружаващи заболявания на сърдечно-съдовата и дихателната система се препоръчва стартиране на монотерапия с ФДИ или ЕРА, като при персистирание на умерен или висок риск на фона на монотерапия може да се вземе предвид преминаване на комбинирана терапия (клас на препоръката IIb, ниво на доказателственост C). При липса на придружаващи заболявания на сърдечно-съдовата и дихателната система обаче дори при оценен

нисък риск вече не се препоръчва монотерапия. При нисък или умерен риск се препоръчва перорална комбинирана терапия с ЕРА и ФДИ, а при висок риск – комбинация ЕРА, ФДИ и паренерален простациклинов аналог. Както вече беше споменато, при проследяването се използва новият „четирислоен модел“ на ESC, като при оценен нисък риск започнатата терапия се продължава, а при всички други случаи е необходимо ескалиране – при интермедиерен-нисък риск добавяне на простациклин-рецепторен агонист, а при интермедиерен-висок и висок риск – добавяне на парентерален простаногид и/или оценка за белодробна трансплантация. При оценен интермедиерен-нисък риск може да се обсъди и преминаване от ФДИ на стимулатор на разтворимата гуанилат циклаза. При невъзможност за добавяне на простациклинов аналог може да се включи простациклин-рецепторен агонист. В съображение влиза и симптоматично поддържащо лечение, както и специфични мерки, свързани с рехабилитацията и начина на живот^[1].

Заклучение

Актуализираните препоръки на ESC от 2022 г. дефинират БХ като повишено налягане в белодробната артерия над 20 mmHg.

За поставяне на диагнозата БАХ трябва допълнително да се докаже нормално пулмокапиларно налягане и повишено белодробно съдово съпротивление над 2 WU. Въвежда се и категория БХ при физическо усилие, а острите респондери при вазореактивен тест вече се разглеждат като самостоятелна подгрупа в клиничната класификация на заболяването. Новостите в диагностичния и терапевтичния алгоритъм и в моделите за рискова стратификация целят ранно поставяне на диагнозата, започване на начална комбинирана терапия и ескалирането ѝ при първи признаци на интермедиерен риск за подобряване на прогнозата на пациентите. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.