



# Szemléletváltás a pulmonalis artériás hipertónia kezelésében

Karlócai Kristóf<sup>1</sup>, Ablonczy László<sup>2</sup>, Ágoston Gergely<sup>3,4</sup>, Bálint Olga Hajnalka<sup>2</sup>, Csóza Györgyi<sup>1</sup>, Daragó Andrea<sup>5</sup>, Faludi Réka<sup>6</sup>, Forster Tamás<sup>4</sup>, Péter Andrea<sup>5</sup>, Temesvári András<sup>2</sup>, Varga Albert<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, PAH centrum, Budapest, MKT/MTT Kardiopulmonalis Munkacsoport

<sup>2</sup>Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet

<sup>3</sup>Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II-es számú; Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

<sup>4</sup>Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Családorvosi Tanszék

<sup>5</sup>Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika, Debrecen

<sup>6</sup>Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

Levelezési cím:

dr. Karlócai Kristóf, 1083 Budapest, Tömő u. 25. E-mail: kristof@karlocai.hu

Az érvényes hazai finanszírozási protokoll még a 2009-es európai PAH-ajánlás szintjét rögzíti, ezért elavult, megújítása indokolt. A kivizsgálás és a kezelés centrumhoz kötöttsége minden ajánlásban elfogadott. A lépcsőzetes kivizsgálás során a továbblépés az előző fokozat eredményétől függ, az invazív vizsgálat továbbra is szükséges, de a vazoreaktivitási teszt csak korlátozott körben. A terápia függ a PAH betegség típusától, a kockázat nagyságától és attól, hogy új betegről, vagy már kezeltről van-e szó. A terápiában előtérbe kerültek a kombinációs kezelések. A klasszikus formájú nagy kockázatú betegek az azonnal iv. prosztaciklin bevezetése és orális szerekkel való kombinálása mellett drámai kockázatcsökkenést mutathatnak. A korábban is kezelt, de még közepes kockázatú betegeknél ugyancsak javasolt a hármas kombináció orális prosztaciklin receptor agonistával, de ha a kockázat magas, a parenterális prosztaciklinek ajánlottak. Az akut jobb szívfél elégtelenség PAH-ban szükségesé teszi a prosztaciklinek adását, amit az akut szak elmúltával meg kell erősíteni.

**Kulcsszavak:** pulmonális hipertónia, pulmonális vazoreaktivitás, pulmonális vazodilatátor kezelés, akut jobbszívfél-elégtelenség

## A change of attitude in the treatment of pulmonary arterial hypertension

The current Hungarian financing protocol still sets the level of the 2009 European PAH Recommendation, so it is outdated and should be renewed. Evaluation and treatment should be performed in specific PAH centers. In stepwise evaluation, the next test depends on the outcome of the previous step. Invasive catheterization is still required, but the vasoreactivity test is limited on the forms, where vasoreactivity is expected. Therapy depends on the type of PAH disease, the degree of risk, and whether it is a new patient or an existing patient. Combination treatments have come to the forefront of treatment. In the high-risk patients with the classic form immediate iv. prostacyclin should be started and combined with oral agents, this may result in a dramatic risk reduction. A triple combination with an oral prostacyclin receptor agonist is also recommended in previously treated but still at moderate risk patients, but parenteral prostacyclines are recommended when the risk is high. Acute right ventricular failure in PAH requires the administration of prostacyclines, which should be confirmed after the acute course.

**Keywords:** pulmonary hypertension, pulmonary vasoreactivity, pulmonary vasodilation treatment, acute right heart failure

## Bevezető

A hazai PAH- (pulmonalis artériás hipertónia) centrumok szakértői álláspontjaikat évente számos tudományos konferencián egyeztetik. A PAH-ellátás terén kifejtett munkájukat az MKT (Magyar Kardiológusok Társasága) és az MTT (Magyar Tüdőgyógyász Társaság) Kardiopulmonalis Munkacsoportja fogja össze.

Az európai kardiológiai (ESC) és pulmonológiai (ERS) társaságok legutolsó PAH-ajánlása 2015-ben került publikálásra, magyar nyelvre is lefordították. Bár ez nem jogszabály, hanem szakmai ajánlás, érvényessége a jogszabályokhoz hasonlóan kiterjed az európai tagországokra, így hazánkra is. A státútumok alapján azon változtatást a publikáló társaságok jóváhagyása nélkül nem lehet tenni, a szöveg minden európai országban azonos. Nem kell tehát többé – a régi, elavult rendszer szerint – közlőnyben magyarul megjelentetni a számunkra érvényes szakmai anyagokat, azok helye a tudományos lapokban van, és akár eredeti nyelven is hatályosak.

A finanszírozási protokollok azonban országról országra változnak. Ezért a gyógyszerekhez való hozzáférésben Európában nincs olyan egység, mint az irányelvekben. A valóságban a betegek számára az ellátás az egyes országokban más és más. 2015 óta a lefektetett elvek jelentős része megerősödött, másrészt újabb eredményeket publikáltak a PAH-kezelés területén. Így érdemes áttekinteni, hogy a 2015-ös ajánlások óta hová jutottunk a PAH-kezelés lehetőségeiben, hol szükséges a finanszírozási protokollokon változtatni. Az ajánlások elsősorban felnőttekre vonatkoznak, mert a klinikai vizsgálatokban is döntően felnőttek vettek részt, gyermekkori klinikai vizsgálati adatokkal alig rendelkezünk. A gyermekkori PAH betegség kezelésében általában a felnőttekre vonatkozó szabályok az irányadók. A felnőttkori veleszületett szívbetegség eredetű PAH kezelésével ebben a számban külön dolgozat foglalkozik (7).

## A PAH-szerek rendelésének jelenlegi helyzete

A hazai szabályozás a PAH-készítményeket kiemelt támogatásban részesíti, így a beteg csak az ár töredékét

fizeti. A rendelés személyi feltétele, hogy a felíró orvos PAH-centrum szakorvosa legyen. Az ESC guideline részletesen megadja, hogy mik a centrumra vonatkozó ajánlások, feltételek. A befogadott készítményeket a centrum orvosa közvetlenül rendelheti, azokat a beteg bármely gyógyszerárban beérkezés után átveheti.

Az ellátásba még be nem fogadott PAH-gyógyszerek széles betegkör számára az egyedi finanszírozás rendszerén keresztül érhetők el, és ugyancsak a kijelölt centrumokhoz kötöttek. Elvben a beteg, a gyakorlatban az orvos kérvényezi betege számára a gyógyszert, megjelölve a beteg számára kényelmesen elérhető gyógyszertárat, majd – krónikus kezelés esetén – az engedély lejáratát előtt egy hónappal újra beadja a kérvényt. A bürokratikus eljárás komoly figyelmet, energiát és időt igényel, de a nehézségekkel együtt a PAH-ra törzskönyvezett szerek mindegyike hozzáférhető a hazai betegek számára.

Határterületi indikációk, illetve – a 12 éves kor feletti bosentanrendelésén kívül – minden gyermekkori PAH-gyógyszer esetén az off-label eljárás használható. Ebben a finanszírozás feltétele a hatósági engedély, amit a beteg még szélesebb körű dokumentációja alapján mérlegel és hagy jóvá az illetékes állami intézet.

## A jelenlegi szabályozás kritikai áttekintése

A gyógyszerrendelés centrumhoz kötése a szabályozásban előnyös, mert az összetett hatású gyógyszerek alkalmazása olyan jártasságot igényel, amire csak centrumban lehet szert tenni. Ezzel elkerülhető a PAH-gyógyszer kivizsgálás előtti alkalmazása is, ami sok más országban napi probléma. Végül a szakemberek által alkalmazott kezelés költséghatékonysága is a centrumban a legmagasabb, így tehát a fölösleges kiadások megelőzhetők.

A szabályozás szakmai pontjai ellenben elavultak. Azok még a 2009-es ajánlás szintjét rögzítik. 2015-ben már megjelent az irányelvben az azonnali kombinációs kezelés, azóta ez több nemzetközi szakmai ajánlásban is megerősítést nyert, ideje tehát megújítani a hazai kezelési elveket. A szakmai javaslatok függetlenek attól, hogy a gyógyszerekhez való hozzáférés marad-e az egyedi engedélyes módszernél,

### Rövidítések:

BMI: body mass index, testtömegindex; BP: bal pitvar; BPA: ballon pulmonary angioplasty, ballonnal végzett pulmonalis értágítás; CCB: calcium channel blocker, kalciumcsatorna-blokkoló; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, krónikus tromboembóliás pulmonalis hipertónia; DHP: dihidropiridin; ECMO: extracorporeal membrane oxygenator, légtéspótló külső eszköz; ERA: endotelinreceptor-antagonisták; ERS European Respiratory Society, Európai Tüdőgyógyász Társaság; ESC: European Cardiology Society, Európai Kardiológus Társaság; FC: funkcionális kapacitás; HPAP: heritable PAH, örökletes PAH; HRCT: high resolution computer tomography, nagy felbontású CT; IPAH: idiopathic PAH, idiopátiás PAH; JP: jobb pitvar; NO: nitrogén-monoxid; NT-proBNP: N-terminális pro B-típusú natriuretikus peptid; PAH: pulmonalis artériás hipertónia; PC: prosztaciklin; PD51: foszfodesteráz-5-inhibitor; PEA: pulmonalis endarterectomia; PH: pulmonalis hipertónia; PVR: pulmonalis vaszkuláris rezisztencia; SpO<sub>2</sub>: pulzoximetria; SvO<sub>2</sub>: a kevert centrális vénás vér oxigénszaturációja; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion, a tricuspidalis anulus síkjának szisztolés kitérése; VCI: vena cava inferior; WHO: World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet

vagy bekerül a támogatási kategóriákhoz tartozó betegcsoportok körébe. Ebben a dolgozatban nincs mód a teljes 2015-ös PAH-ajánlás ismertetésére, de hivatkozunk rá (1), valamint a 2018-as kölni konferenciára (2) és a 2018-as 6<sup>th</sup> PH World Symposiumra (3, 4, 5). Az utóbbi szimpóziumon a gyermekkori ajánlást is elfogadták (6).

## Kivizsgálás

A kivizsgálást megfelelően csak a PAH-centrumok tudják elvégezni. Itt van meg a vizsgálatok értékelésében az a tapasztalat, amivel a betegek az egyes alcsoportokba besorolhatók. Kényes pont az egyes képalkotó vizsgálatok, a mellkas HRCT, az angiográfia és a perfúziós tüdőszcintigráfia értékelése. A magas minőségű képek alapján lehet a WHO 4-es csoportba tartozó krónikus thromboembóliás pulmonalis hipertóniát (CTEPH) felismerni, illetve kizárni. A PAH-diagnózis felállítása jobbszívfél-katéterezés után lehetséges. Ennek elvégzése – a legsúlyosabb akut új eseteket kivéve – a kezelés előtt kötelező. Jó technika kell hozzá, a legnagyobb tévedési lehetőség a kapilláris éknyomás mérésében van, de kritikus a perctérfogat mérése és a jobb pitvari nyomásmérés is.

Az invazív vizsgálat során lehet elvégezni a vazoreaktivitási vizsgálatot is. Ez azonban csak a korábbinál szűkebb csoportban indokolt: a WHO 1-es osztályon belül is csak az IPAH-ban és a hozzá tartozó esetekben (HPAP, gyógyszer és toxin indukálta PAH) javasolt. Egyéb formákban főleg, nem javasolt, mert ott nincs vazoreaktivitás. A vazoreaktivitás kiváltható inhalált NO gázzal, inhalált iloprosttal vagy iv. epoprostenollal. Egyéb készítmények (pl. iv. adenosin) nem váltak be.

## A vazoreaktív PAH kezelése

Vazoreaktív PAH-ban a kalciumcsatorna-blokkoló szerek képezik a kezelés alapját. Fokozatosan kell nagy dózisa feltitrálni. Elsősorban a DHP típusú szerek kerültek előtérbe, közülük is az amlodipin (15-20 mg/nap), illetve a nifedipin (120-240 mg/nap). Ha ezeket a beteg nem jól tolerálja, a non-DHP diltiazem (240-720 mg/nap) választható. A feltitrálás és a betegkövetés nagy gondosságot kíván. A nem vazoreaktív PAH betegek kalciumcsatorna-blokkolóval való kezelése vazodilatációs céllal tilos. Feltitrálás után 3-6 hónappal meg kell győződni arról, hogy milyen a funkcionális stádium és a hemodinamikai helyzet, ehhez újabb jobbszívfél-katéterezés szükséges. Csak akkor javasolt a CCB szerek folytatása, ha az FC I-II-es, a hemodinamika normalizálódott, vagy továbbra is fennáll a vazoreaktivitás. Egyéb esetben a specifikus PAH-szerek adása ajánlott.

## PAH-fenotípusok

Az IPAH-csoporton belül többféle megjelenési típust érdemes megkülönböztetni, mert a kezelési elvek ezekben különböznek egymástól. Az újonnan felismert PAH-betegek átlagos életkora egyre emelkedik, a legújabb riportokban 65 év, szemben a klinikai vizsgálatokba beválasztott betegek 50 éves korával. Az idősebb betegek körében gyakoribb a nem klasszikus fenotípus.

1. *Klasszikus fenotípus*: általában fiatalabb betegek tartoznak ide, akiknél a másik két fenotípus jegyei hiányoznak.
2. *Bal kamrai fenotípus*: idősebb betegek, akiknél az IPAH jegyein túl az alábbi öt rizikófaktorból 3 fennáll: nagyvérköri hipertónia, koszorúér-betegség, diabétesz, 30-as BMI fölötti elhízás, egyéb jelek, mint pl. tág BP, vagy pitvarfibrilláció.
3. *Pulmonalis fenotípus*: IPAH mellett normál, vagy közel normál testpletizmográfias értékek, a mellkas-HRCT-képen tüdőparenchymás betegségekre utaló eltérések nem ábrázolódnak, de igen alacsony (<45%) diffúziós kapacitás és súlyos hypoxaemia észlelhető.

## A PAH-kezelés alapja, a rizikó meghatározás gyakorlata

Ebben a számban külön cikk részletezi a rizikó meghatározás alapjait, célját, módszerét, hivatkozunk rá (8). A rizikómérés módszere jól kidolgozott. A rizikó nagysága a módosítható faktorok révén gyógyszerek hatására csökkenhet. A PAH-kezelés célja a rizikó csökkentése, hogy a beteg hosszú távú kockázatát és ezzel a halálozási esélyét csökkentsük. Ezért a rizikó meghatározására nemcsak a kezelés előtt van szükség, hanem a betegség lefolyása során is újra és újra, 3-6 havonta. A több paraméteres kockázatbecslés előfeltétele a stabil keringési állapot. Ha a beteg akut jobbszívfél-elégtelenségben van, csak a szívelégtelenség miatti magas kockázat véleményezhető. A rizikóbecslést inkább majd később, a kompenzálódás után lehet elvégezni. Az európai központok többségéhez hasonlóan nálunk is az ESC/ERS módosított táblázat használata javasolható. Ebben a nem befolyásolható rizikófaktorok (nem, életkor) már nem szerepelnek. Nincs azonban szükség arra, hogy a táblázat valamennyi sorát minden vizitkor kitöltsük. Megismételt invazív vizsgálatra ritkán van szükség. A noninvazív paraméterek is alkalmasak és jól validáltak a kockázat meghatározására, ezek közül is a legértékesebb a WHO funkcionális osztály, az NT-proBNP, a 6 perces járás és az echokardiográfia. A vizitkezhez tartozó vizsgálatok elvégzése után a rendelkezésre álló paramétereknél az alacsony kockázat 1-es, a közepes 2-es, a magas 3-as értéket kap. Ezek átlagolásával és az eredmény egész számra való kerekítésével kapjuk meg a globális kockázatot, ami a gyógyszerválasztásban döntő.

## PAH-specifikus kezelési stratégiák

A WHO 1-es csoportú betegeket PAH-szerekkel kezeljük. A kezelési stratégiát eldönti, hogy új betegről vagy már kezelt betegről van-e szó, befolyásolja, hogy klasszikus-e a PAH betegség, vagy nem klasszikus, ezeken belül az alacsony, a közepes vagy a magas kockázati csoportba tartozik-e.

### Új, klasszikus fenotípusú PAH-beteg

Alacsony/közepes kockázat esetén is már kezdetben kombinációs kezelés javasolt. Erre az orális készítmények megfelelőek, egy ERA és egy PD5I szert választunk. A legtöbb adat és jó eredmény a sildenafil + macitentan, a riociguat + bosentan és a tadalafil + ambrisentan kombinációtól várható. A kezdeti kombinációs terápiában a riociguatra nincs adat. Magas kockázat esetén olyan hármas kombináció javasolt, amely mindjárt a kezdetben iv. prosztaciklint (epoprostenol) tartalmaz. Alternatíva lehet a sc. prosztaciklin (treprostinil) is. A prosztaciklineket fokozatosan kell feltitralni. Ez epoprostenol esetén csupán napokat igényel. A treprostinil útmutató szerinti feltitralásakor a 20 ng/kg/min adagot 10 hét alatt, a 30 ng/kg/min adagot 14 hét alatt lehet elérni (ennél gyorsabb feltitralások off-label kezelésnek minősülnek). Ezzel az agresszív kezeléssel látványos hemodinamikai javulás érhető el. A gyerekkori PAH is klasszikus fenotípusú. A fenti kezelési irányelvek kisebb módosításokkal gyermekkorban is használhatók (a Paediatric Task Force of the 6th World Symposium on PH ajánlásnak megfelelően).

### Új, nem klasszikus fenotípusú PAH-beteg

Ide a fentebb leírt bal kamrai, vagy pulmonalis fenotípusú betegek tartoznak. Elsőként monoterápia választandó akár PD5I szerrel, akár ERA készítménnyel. Kombinációs kezelés 3 hónap után jön szóba, ha a terápiás eredmény nem megfelelő. Ehhez azonban óvatosságra van szükség, és egyedi döntéseket kell hozni, mert sok mellékhatásra kell számítani. A kombinációs kezelés általában nem javasolt 75 év fölött, többszörös rizikófaktorok mellett, HIV-fertőzés melletti PAH-ban, portopulmonalis PH-ban és enyhe PAH esetén, ilyenkor a monoterápia folytatása általában elegendő.

### Kezelt betegeknél

Ha a megismételt kockázatfelmérés alacsony rizikót mutat, a terápia folytatása javasolt. Régebbi, monoterápián lévő betegek maradhatnak a bevált kezelés mellett, de esetleg ilyenkor is indokolt lehet a PD5I-kezelés ERA szerrel való kiegészítése. Közepes megismételt

kockázatszint mellett a monoterápiát kettős kombinációra, a kettős kombinációt hármas kombinációra bővíthetjük. Ilyenkor a prosztaciklincsoportból az orális receptoragonista szereket választhatjuk (selexipag). Ha a kezelés ellenére a beteg magas kockázatu, a bővítésben sc. vagy iv. prosztaciklin hozzáadása lehet hatásos. Ilyenkor indokolt a PD5I szer cseréje guanilat-cikláz szerre (riociguat). Fel kell mérni, hogy az életkor és a társbetegségek kizárják-e a transzplantációs kezelést. Ha nincs kontraindikáció, a transzplantációs listához szükséges vizsgálatokat és a bizottsági bemutatót kell elindítani.

A későbbi követés során a 3-6 havonta elvégzett kockázatfelmérés eredménye alapján döntünk a kezelés módosításáról. Az alacsony kockázatu betegeknél a kezelés folytatása, a közepes kockázatuaknál a kezelés kibővítése javasolt, kettős kombináció (PD5I + ERA) esetén prosztaciklinreceptor-agonista (selexipag) hozzáadásával, illetve a PD5I guanilat-cikláz szerre (riociguat) való cseréjével, magas kockázatu betegeknél olyan maximális hármas kombinációval, amibe sc. vagy iv. prosztaciklin is beletartozik. Tüdőtranszplantáció a betegség későbbi szakaszaiban is felvetődhet. Mivel mind a kivizsgálás, mind az allokáció időigényes, idejekorán kell a transzplantáció irányú lépéseket elkezdeni (1. táblázat). Mindenfajta terápiaváltás nagy odafigyelést tesz szükségessé, csak nagy tapasztalatu központokban ajánlott. A szövödmények felismerése, súlyozása és elhárítása ugyancsak nagy gyakorlatot igényel, beleértve a ritmuszavarokat, a vérköpést és az anginát.

**1. TÁBLÁZAT.** Kezelési stratégia a terápiás előzmény, a PAH típusa és kockázat függvényében. (M: monoterápia, D: kettős kombináció, T: hármas kombináció, O: orális kezelés P: prosztaciklin, sel: selexipag, rio: riociguat, LuTX: tüdőtranszplantáció)

Terápiás előzmény	PAH típusa	Kockázat	Kezelési stratégia
Új beteg	Klasszikus PAH	Alacsony/közepes	D-O
		Magas	T – iv. P (sc. P)
Követés	Nem klasszikus PAH	Alacsony	M, szekv komb
		Közepes	folytatás (PD5I + ERA)
		Magas	M → D D → T (sel)
További követés		Alacsony	→ sc. v. iv. P PD5I → rio LuTX
		Közepes	folytatás
		Magas	D → T(sel) PD5I → rio
		Magas	T sc. iv. P PD5I → rio LuTX



## Az akut jobbszívfél-elégtelenség diagnózisa

A PAH lényegéből fakadóan a tág és túlfeszített falú jobb kamrai izomzat időről időre kifárad. A szisztémás keringés területén vénás pangást hoz létre, csökken a perctérfogat, és szervkárosodás alakul ki a hypoperfúzió miatt. A vénás pangást az effort dyspnoéból, a pulzáló, illetve is elődomborodó nyaki vénákból, a májtokfeszülés miatti fájdalomból, a folyadékretencióból, az ascitesből, az anasarcából és a testsúly növekedéséből ismerhetjük fel, ezek együttesen elég specifikus jelei a jobbszívfél-elégtelenségnek. A perctérfogat-csökkenés sápadtságot, cianózist, alacsony vérnyomást eredményez. A szervkárosodások sorában a myocardium feszülésére a biomarkerszint emelkedése (NT-proBNP) utal, de szívizom-iszkémia miatt növekedhet a troponin is, miközben csökken a vérnyomás. A vesekárosodás alacsony diurézist, emelkedő kreatinint, karbamid szintet, csökkenő GFR-t eredményez. A transzaminázszintek és a bilirubin növekedése keringési májkárosodás jelei lehetnek. A romló szöveti perfúzió a pulzoximetria (SpO<sub>2</sub>) és a kevert vénás vér oxigénextrakciójának (SvO<sub>2</sub>) romlását, a laktátszint növekedését idézi elő. A neurológiai, vigilanciát érintő tünetek (zavartság, szédülés, depresszió) a cerebrális funkció károsodását jelezhetik, önmagukban nem specifikusak. Az akut jobbszívfél-elégtelenség néha az ismert PAH mellett következik be, de lehet az eddig klinikai jeleket nem mutató PAH betegség első megnyilvánulása is. Ilyenkor a pontos mechanizmus csak később derül ki, amikor a beteg alkalmassá válik a kivizsgálásra.

## Az akut jobbszívfél-elégtelenség kezelése

A kezelés öt pillére:

- a kiváltó ok megszüntetése,
- a folyadékgyengység elérése,
- a jobb kamrai afterload csökkentése,
- a perctérfogat optimalizálása,
- a perfúziós nyomások optimalizálása.

Kiváltó ok lehet valamely, gyakran bélfalból felszívódó vagy egyéb infekció, ritmuszavar, ami PAH-ban legtöbbször supraventricularis, pitvari tachycardia vagy fibrilláció formájában lép fel, akut tüdőembólia, akut szívinfarktus, anémia, vashiány, pajzsmirigyműködési eltérés, hasmenés, krónikus PAH betegségben a gyógyszerek elhagyása, a terhesség. Akut tüdőembóliában vagy jobb kamrai szívinfarktusban a volumenpótlás jótékony hatású lehet, de pulmonalis hipertónia melletti szívelégtelenségben a túlzó folyadékpótlás a balkamra-kompressziót csak fokozná. Diuretikum adása, illetve ha nem elégséges, hemofiltráció lehet szükséges a jobb pitvari nyomás 8-12 Hgmm közötti szinten való tartásához. A jobb kamrai afterload csökkentése PAH-szerekkel lehetséges, elsősorban prosztaciklin-készítményekkel, de a többi orális szer adása is szóba jön. Ezek kettős,

vagy akár hármas kombinálása a jobbszívfél-elégtelenség mellett is szükséges lehet, elősegítve a kompenzálódást. Különösen szükséges a kezelés fokozása, ha a beteg már eleve PAH-kezelésen volt, és emellett alakult ki a szívelégtelenség. Eredménytelen kezelés esetén szükség lehet ECMO alkalmazására, de csak akkor, ha látszik a végpont, a beteg már transzplantációs listán van (áthidaló kezelés a transzplantációig), vagy ismert és megszüntethető a szívelégtelenség oka, illetve eddig kezeletlen betegről van szó (áthidaló kezelés a gyógyulásig). Hasonló elv érvényes az RVAD-kezelésre, ami speciális indikációban leginkább bal kamrai támogató eszközzel együtt használatos. A szívelégtelenségi állapot általában nem teszi lehetővé, hogy a beteg közben kerüljön transzplantációs kivizsgálásra és várólistára. A negyedik pillér a perctérfogat növelése inotrop kezeléssel. Az inotropok közül első helyen a kis dóziszú dobutamin áll. Az inodilátorcsoport szereire csak limitált számú klinikai vizsgálati adattal rendelkezünk, a PDE3-gátló milrinon és a levosimendan a pulmonalis vazodilatációs mellett egyaránt szisztémás vazodilatátor hatással is rendelkeznek, ami nem mindig előnyös PAH-ban. Végül a vazopresszorok is növelhetik az egyes szervek perfúziós nyomását, a vasopressin egyben pulmonalis vazodilatátor, használata ezért ebből a csoportból elsőnek javasolható.

## Jobbszívfél-katéterezés akut jobbszívfél-elégtelenségben

Noninvazív módszerrel, echokardiográfiával jól felismerhetjük a jobbkamra-funkció károsodását, ehhez elsősorban a TAPSE, a JP-terület, a VCI-átmérő, a perikardiális folyadék, a kamrai septumon a D-jel és a bal kamra telődésének vizsgálata szükséges. A perctérfogat csökkenésére a bal kamrai kiáramlási görbe változása utal. Ezeket a paramétereket érdemes követni a súlyosság meghatározására. A módszer azonban csak korlátozottan alkalmas az állapot napról napra való követésére, a finom változások nagyságrendje megegyezik a módszer szórásával. Az invazív monitorozás a súlyos betegek intenzív osztályos kezelésekor javasolt. Elsősorban a centrális vénás nyomást és az SvO<sub>2</sub>-t kell mérni (alarmírozó tünet az SvO<sub>2</sub> csökkenése laktátnövekedéssel és csökkenő diurézissel). Súlyos jobbkamra-elégtelenségben és komplex eseteknél ezen túl jobbszívfélnyomás- (JP, PA) és perctérfogat-monitorozás, PVR-számítás is indokolt lehet. A pulmonalis artériás hipertónia diagnózis felállítása után a kezelés hatására bizonyos hemodinamikai adatok gyors változást mutatnak, de ha megtörténtek a szükséges mérések, a hemodinamikai diagnózis a kompenzálódás utánra is érvényes. Ha az intenzív osztályon az adott időben nem történt jobbszívfél-katéterezés, de PAH-specifikus kezelés indult, és a beteg elbocsátható, a szerek folytatásának indikálásához később – tervezett időben – a

jobbszívfél-katéterezést el kell végezni. A képpalkotó és egyéb betegségeket kizáró vizsgálatokat az akut szakasz elmúltá után ugyancsak el kell végezni, és ezek eredményének függvényében javasolt a kombinációs PAH-kezelés folytatása.

## CTEPH kezelése

A CTEPH kezelésével ebben a számban külön cikk foglalkozik (9). A választandó kezelés elsősorban továbbra is a pulmonalis endarterectomia (PEA) elvégzése. Gyógyszeres kezelés a nonoperatív esetekben jön szóba. A ballon-angioplasztika (BPA) ugyancsak inoperabilis, de a perifériás thromboembóliás betegség angiográfiás jegeit mutató betegeknél indokolt. A legkorszerűbb kezelési stratégia a három lehetséges eljárás kombinálását és a köztük való könnyed átmenetet jelenti, a korábban nonoperabilisnek tartott beteg gyógyszeres és BPA-előkezelés után mégis műthetővé válhat. Külön csoportot képez a műtét utáni maradék PH gyógyszeres kezelése. Gyógyszeres kezelésként magas indikációja jelenleg a riociguatnak van, a bosentanvizsgálat nem érte el a primer végpontot, a sildenafil off-label adható. A macitentan és a selexipag klinikai vizsgálati eredményei az elkövetkező években várhatóak.

## Összefoglalás

A PAH kivizsgálásában és kezelésében is jelentős változások történtek az utóbbi években, ezek indokolják, hogy a hazai gyakorlat is megújuljon. A noninvazív és invazív vizsgálatok változatlanul szükségesek, míg a

vazoreaktivitási teszt csak szűkebb körben szükséges, mint korábban. A kezelésben a korábbi szekvenciális kombinációk helyett a kiindulási funkcionális állapot és kockázat függvényében azonnali orális kombináció és azonnali prosztaciklin alkalmazása indokolt ugyancsak kombinációban. A súlyosabb betegek agresszívebb kezelése jelentősen javítja a kimenetelt. Az új elvek gyakorlati alkalmazása új finanszírozási protokollok elkészítését indokolják.

## Irodalom

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
2. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018; 272S: 37–45.
3. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801889
4. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801906
5. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801915
6. Rosenzweig EB et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801916
7. Bálint OH, Ablonczy L, Temesvári A, Kongenitális szívbetegséghez társuló pulmonalis artériás hipertónia. *Card Hung Suppl B* 2020; 50: B12–B15.
8. Faludi R. Rizikóstratifikáció – a pulmonalis hipertónia kezelésének vezérfonala. *Card Hung Suppl B* 2020; 50: B7–B11.
9. Ágoston G, A prosztaciklinek szerepe a pulmonalis artériás hipertónia kezelésében. *Card Hung Suppl B* 2020; 50: B6–B22.