

PRACE ORYGINALNE I POGLĄDOWE ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Anna Sysa-Dedecjus, Justyna Topolska-Kusiak,
Jadwiga Moll, Andrzej Sysa

Received: 06.07.2011

Accepted: 04.08.2011

Published: 31.10.2011

Nadciśnienie płucne u dzieci – symptomatologia, diagnostyka, leczenie na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Program Narodowego Funduszu Zdrowia

Pulmonary hypertension in children – symptomatology, diagnostics and treatment based on European Society of Cardiology guidelines. National Health Fund's Program

Klinika Kardiologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Sysa
Adres do korespondencji: Lek. med. Anna Sysa-Dedecjus, Klinika Kardiologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki,
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel.: 42 271 21 84, e-mail: annadedecjus@wp.pl
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Nadciśnienie płucne (PH) jest chorobą rzadką i nieuleczalną. U dzieci najczęściej występuje jako tętnicze nadciśnienie płucne (PAH), spowodowane wrodzonymi wadami serca bądź występujące jako postać idiopatyczna/dziedziczna. Zmiany patologiczne dotyczą obwodowych tętnic płucnych, a mechanizm odpowiedzialny za ich inicjację nie jest dokładnie znany. Nadciśnienie płucne długo przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo. Jego rozpoznanie oraz ustalenie etiologii wymaga przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki, na którą składają się: badanie przedmiotowe, echokardiografia przezklatkowa, elektrokardiografia, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, a w końcu cewnikowanie prawego serca jako badanie niezbędne do ostatecznego potwierdzenia rozpoznania. Celem ustalenia przyczyny PAH wykonuje się poszerzone badania diagnostyczne. W ocenie stopnia zaawansowania i postępu choroby ważne jest nie tylko badanie kliniczne, ale także wynik 6-minutowego testu marszowego, badania echokardiograficznego, hemodynamicznego oraz markery biochemiczne. Na podstawie oceny stopnia ciężkości choroby i reaktywności naczyń płucnych wdraża się odpowiednie postępowanie terapeutyczne, które obejmuje zalecenia ogólne, farmakoterapię i ewentualnie leczenie interwencyjne. Obecnie stosowana farmakoterapia nie pozwala wprawdzie na wyleczenie pacjenta, ale dzięki wczesnemu ustaleniu rozpoznania i szybszemu wdrożeniu swoistej terapii można znacznie poprawić jakość życia, spowolnić wystąpienie powikłań i postęp choroby, a także zmniejszyć śmiertelność. U pacjentów, u których leczenie farmakologiczne nie daje zadowalających wyników, należy rozważyć paliatywne leczenie zabiegowe pod postacią atrioseptomii balonowej, a w ostateczności – zakwalifikować do przeszczepu płuc lub płuc i serca.

Słowa kluczowe: nadciśnienie płucne, wytyczne, dzieci, diagnostyka, leczenie

Summary

Pulmonary hypertension (PH) is a rare, incurable disease. In children, its most common form is the pulmonary arterial hypertension (PAH), caused by congenital heart diseases or occurring as the idiopathic/hereditary type. Pathological alterations are localised in peripheral pulmonary arteries and the mechanism responsible for their initiation is not entirely known. Pulmonary hypertension remains asymptomatic or oligosymptomatic for a long period of time. Its diagnosis and the determination of its aetiology require detailed diagnostically procedures, including: physical examination, transthoracic echocardiography, electrocardiography, chest X-ray, and finally, catheterisation of the “right heart” as a test necessary for the final confirmation of the diagnosis. Expanded diagnostic tests help to establish the causes of PAH. To determine the advancement stage and prog-

ress of the disease not only the clinical examination is vital, but also the results of a 6-minute walk test, echocardiography, haemodynamics and biochemical markers. Based on the advancement stage of the disease and the reactivity of pulmonary arteries, an appropriate therapeutic approach involving general guidelines, pharmacotherapy and possible interventional treatment is implemented. Currently applied pharmacotherapy does not allow the patient's complete recuperation. However, due to the early determination of the diagnosis and faster implementation of specific therapy, the quality of life may be markedly improved. This may also decelerate the occurrence of complications, progress of the disease as well as decreased mortality. If pharmacological approach does not yield satisfactory results, palliative invasive treatment in the form of balloon atrioseptostomy or, ultimately, lung or lung and heart transplant should be considered.

Key words: pulmonary hypertension, guidelines, children, diagnostic, treatment

WSTĘP

Nadciśnienie płucne (*pulmonary hypertension*, HP) to patologia charakteryzująca się postępującym wzrastaniem ciśnienia w łożysku płucnym. U dzieci występuje rzadko, ale nadal – na obecnym poziomie wiedzy – należy do chorób nieuleczalnych⁽¹⁾. Wczesne ustalenie rozpoznania oraz wdrożenie terapii, zgodnie z aktualną wiedzą, może spowolnić rozwój choroby i poprawić komfort życia dzieci dotkniętych tą chorobą.

DEFINICJA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Nadciśnienie płucne (PH) jest rzadką chorobą definiowaną jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PAP) ≥ 25 mm Hg w spoczynku, oznaczone w czasie cewnikowania prawego serca (RHC)⁽²⁾. W zależności od wartości ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PWP) możemy wyróżnić nadciśnienie płucne przedwłośniczkowe z $PWP \leq 15$ mm Hg i pozawłośniczkowe z wartością $PWP > 15$ mm Hg⁽³⁾. Wartości prawidłowe średniego ciśnienia w tętnicy płucnej w spoczynku wynoszą 14 ± 3 mm Hg, przy górnej granicy – 20 mm Hg. Wartości 20-24 mm Hg uznawane są za graniczne.

KLASYFIKACJA KLINICZNA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Nadciśnienie płucne jest stanem hemodynamicznym i patofizjologicznym, występującym w przebiegu licznych chorób. Obecnie zaproponowana, na konferencji w Dana Point w 2008 roku, nowa klasyfikacja kliniczna PH uwzględnia podział na pięć jednostek chorobowych o podobnej fizjopatologii, symptomatologii i odpowiedzi na leczenie⁽⁴⁾ (tabela 1). Najczęstszym typem nadciśnienia płucnego u dzieci jest tętnicze nadciśnienie płucne (PAH), zwykle związane z wrodzoną wadą serca, oraz postać idiopatyczna/dziedziczna. Rozwój kardiologii dziecięcej i intensywnej terapii neonatologicznej spowodował spadek częstości występowania nadciśnienia płucnego związanego z wro-

dzonymi wadami serca, przy coraz liczniejszej grupie pacjentów leczonych w okresie noworodkowym z przetrwałym nadciśnieniem płucnym oraz dzieci z sercem jednokomorowym po wieloetapowym leczeniu kardiologicznym^(5,6). Zdecydowanie rzadsze jest PAH w przebiegu chorób tkanki łącznej, nadciśnienia wrotno-płucnego, zakażenia HIV oraz związanego z lekami i toksynami.

Dziedziczne PAH (HPAH) obejmuje klinicznie sporadyczne idiopatyczne PAH (IPAH) z mutacjami linii zarodkowych (w zakresie genu receptora typu 2. morfogenetycznego białka kości – BMPR2) oraz występujące rodzinie przypadki jawne klinicznie z mutacjami genowymi lub bez nich⁽⁷⁾.

Wrodzone przeciekowe wady serca powodujące nadciśnienie płucne sklasyfikowano, uwzględniając podział kliniczny (tabela 2) i anatomiczno-patofizjologiczny (tabela 3).

Znaczny lewo-prawy przeciek może powodować ciężką naczyniową chorobę płuc oraz tętnicze nadciśnienie płucne, czego wynikiem jest w końcowym etapie odwrócenie przecieku (**zespół Eisenmengera**). Zespół rozwija się znacznie częściej u pacjentów z przetrwałym przewodem tętniczym (PDA) i ubytkiem przegrody międzykomorowej (VSD) niż w izolowanym ubytku międzyprzedsionkowym (ASD)⁽⁸⁾. Do rozpoznania zespołu upoważnia stwierdzenie wady przeciekowej z wysokim naczyniowym oporem płucnym, nieobniżającym się po zastosowaniu bodźca wazodylatoryjnego przy obniżonej saturacji krwi tętniczej. Objawy występują zwykle w drugiej, trzeciej dekadzie życia pod postacią różnie wyrażonej sinicy z tendencją do narastania. Przeżycie 10-letnie stwierdza się u 80% pacjentów, 15-letnie – u 77%, a 25-letnie – u 42%. Większość chorych umiera między 30. a 40. rokiem życia, przeżycia dłuższe są wyjątkowe.

Przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków (PPHN) jest jedną z najcięższych patologii okresu noworodkowego, rzadko pierwotną, częściej będącą powikłaniem chorób układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, wewnątrzmacicznego zahamowania rozwoju płodu, wad wrodzonych, zamartwicy i zakażeń wewnątrzmacicznych. Noworodki z PPHN najczęściej demonstrowa-

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)
 - 1.1. Idiopatyczne
 - 1.2. Dziedziczne
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, endoglin (z dziedziczną teleangiektazą krwotoczną lub bez niej)
 - 1.2.3. Bez znanej przyczyny
 - 1.3. Wywołane przez leki lub toksyny
 - 1.4. W przebiegu wybranych chorób (APAH)
 - 1.4.1. Choroby tkanki łącznej
 - 1.4.2. Zakażenie HIV
 - 1.4.3. Nadciśnienie wrotne
 - 1.4.4. Wady wrodzone serca
 - 1.4.5. Schistosomatoza
 - 1.4.6. Przewlekłe niedokrwistości hemolityczne
 - 1.5. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
- 1'. Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włóśniaków płucnych
2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca
 - 2.1. Zaburzenia czynności skurczowej
 - 2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej
 - 2.3. Wady zastawkowe
3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji
 - 3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
 - 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc
 - 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami obturacyjnymi i restrykcyjnymi
 - 3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu
 - 3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej
 - 3.6. Przewlekła ekspozycja na duże wysokości
 - 3.7. Wady rozwojowe
4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
5. Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym lub wieloczynnikowym patomechanizmie
 - 5.1. Choroby układu krwiotwórczego: choroby rozrostowe szpiku, splenektomia
 - 5.2. Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza płucna z komórkami Langerhansa, limfangioleiomiomatoza, neurofibromatoza, zapalenie naczyń
 - 5.3. Zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy
 - 5.4. Obturacja przez guz, włóknijące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek w trakcie dializoterapii

ALK-1 – gen aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1.; **BMPR2** – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości; **HIV** – ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności.

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego ustalona w Dana Point, 2008 r.^(4,26)

ją objawy już od pierwszych godzin życia – sinica, hipoksemia, hiperkapnia, kwasica, bezdech.

PATOMORFOLOGIA TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Zmiany patologiczne w tej grupie HP dotyczą dystalnych tętnic płucnych (<500 µm średnicy). Zmiany histopatologiczne obejmują przerost błony środkowej, proliferację i włóknienie błony wewnętrznej, pogrubienie przydanki z naciekami okołonaczyniowymi oraz zmiany złożone (poszerzenia naczyń, zmiany spłotowate). Żył płucnych pozostają niezmiennych. Klasyfikacja nadciśnieniowych zmian histologicznych według Edwarda obejmuje podział pod względem jakościowych zmian w tętniczkach płucnych. Patologia tętniczek płucnych podzielona jest na sześć stopni ze względu na nasilenie pogrubienia błony wewnętrznej i środkowej tętni-

czek, zmniejszenie światła naczynia, zmiany o charakterze przetok tętniczo-żylnych, tętniaków i ostatecznie zapalenia lub martwicy ścian⁽⁹⁾.

PATOFIZJOLOGIA TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Do tej pory nie jest znany mechanizm inicjujący zmiany patologiczne w PAH. Dane z piśmiennictwa potwierdzają udział wielu czynników w etiologii PAH, takich jak substancje wazoaktywne, czynniki wzrostu, mediatory zapalenia i składowe układu krzepnięcia⁽¹⁰⁾. Nadmierny skurcz naczyń związany jest z nieprawidłową funkcją kanałów potasowych w komórkach mięśni gładkich i dysfunkcją śródbłonna. Dysfunkcja śródbłonna prowadzi do zaburzenia równowagi między produkcją substancji rozszerzających naczynia i antyproliferacyjnych (spadek) a naczynioskurczowych i proliferacyjnych (wzrost)⁽¹¹⁾.

- A. Zespół Eisenmengera
- B. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z przeciekami systemowo-płucnymi
- C. Tętnicze nadciśnienie płucne w przypadku małych ubytków
- D. Tętnicze nadciśnienie płucne po operacjach korekcyjnych serca

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna wrodzonych przecieków systemowo-płucnych związanych z PAH

ROZPOZNAWANIE NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Podejrzenie nadciśnienia płucnego wymaga przeprowadzenia szeregu badań – według ustalonego przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne algorytmu diagnostycznego, obowiązującego zarówno u dzieci, jak i u dorosłych (rys. 1) – w celu potwierdzenia rozpoznania, określenia grupy klinicznej i etiologii nadciśnienia płucnego. U dorosłych wstępna diagnostyka pozwala na rozpoznanie nadciśnienia płucnego najczęściej spowodowanego chorobami płuc i chorobami lewego serca. U dzieci diagnostyka często ogranicza się tylko do rozpoznania w obrębie tętniczego nadciśnienia płucnego. Pomimo że niektóre choroby związane z PAH w wieku rozwojowym są rzadkie (tj. choroba zarostowa żył płucnych, nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca lub w przebiegu chorób płuc), należy wykluczyć je przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania.

1. Rodzaj
 - 1.1. Proste przecieki zlokalizowane przed zastawką trójdzielną (ASD, TAPVR, PAPVR)
 - 1.2. Proste przecieki dystalnie od zastawki trójdzielnej (VSD, PDA)
 - 1.3. Przecieki złożone
 - 1.4. Złożone wady wrodzone serca (CAV, TAC, SV, TGA+VSD bez zwężenia płucnego i/lub drożny PDA, inne)
2. Pomiary
 - 2.1. Hemodynamiczne
 - 2.2. Anatomiczne
3. Kierunek przecieku
4. Towarzyszące wady/nieprawidłowości w obrębie serca i poza nim
5. Czy wykonano operacyjną korekcję

ASD – ubytek przegrody międzyprzedsionkowej; **TAPVR** – całkowity nieprawidłowy spływ żył płucnych; **PAPVR** – częściowy nieprawidłowy spływ żył płucnych; **VSD** – ubytek przegrody międzykomorowej; **PDA** – przetrwały przewód tętniczy; **CAV** – całkowity wspólny kanał przedsionkowo-komorowy; **TAC** – wspólny pień tętniczy; **SV** – wady równoważne fizjologii pojedynczej komory (bez utrudnienia przepływu płucnego); **TGA** – przełożenie wielkich pni tętniczych.

Tabela 3. Klasyfikacja anatomiczno-patofizjologiczna wrodzonych przecieków systemowo-płucnych związanych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

OBRAZ KLINICZNY

Nadciśnienie płucne długo ma przebieg bezobjawowy lub skąpoobjawowy. U dzieci często pierwszym objawem PAH jest brak należnego przyrostu masy ciała, postępująca duszność, męczliwość. Z czasem dołączają się omdlenia, sinica, obrzęki, krwioplucie.

W badaniu przedmiotowym stwierdza się unoszenie okolicy przedsercowej (uderzenie prawej komory), osłuchowym – głośny, pojedynczy II ton serca, holosystoliczny szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej i protodiastoliczny rozkurczowy niedomykalności płucnej oraz niekiedy obecny III ton. W zaawansowanych zmianach mogą występować poszerzenie żył szyjnych, hepatomegalia i wodobrzusze.

Nasilenie objawów klinicznych stanowi podstawę klasyfikacji czynnościowej nadciśnienia płucnego. Uwzględni ona podział na cztery klasy, analogicznie do klasyfikacji niewydolności krążenia Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), zgodnie z klasyfikacją WHO z 1998 roku (tabela 4).

ELEKTROKARDIOGRAM

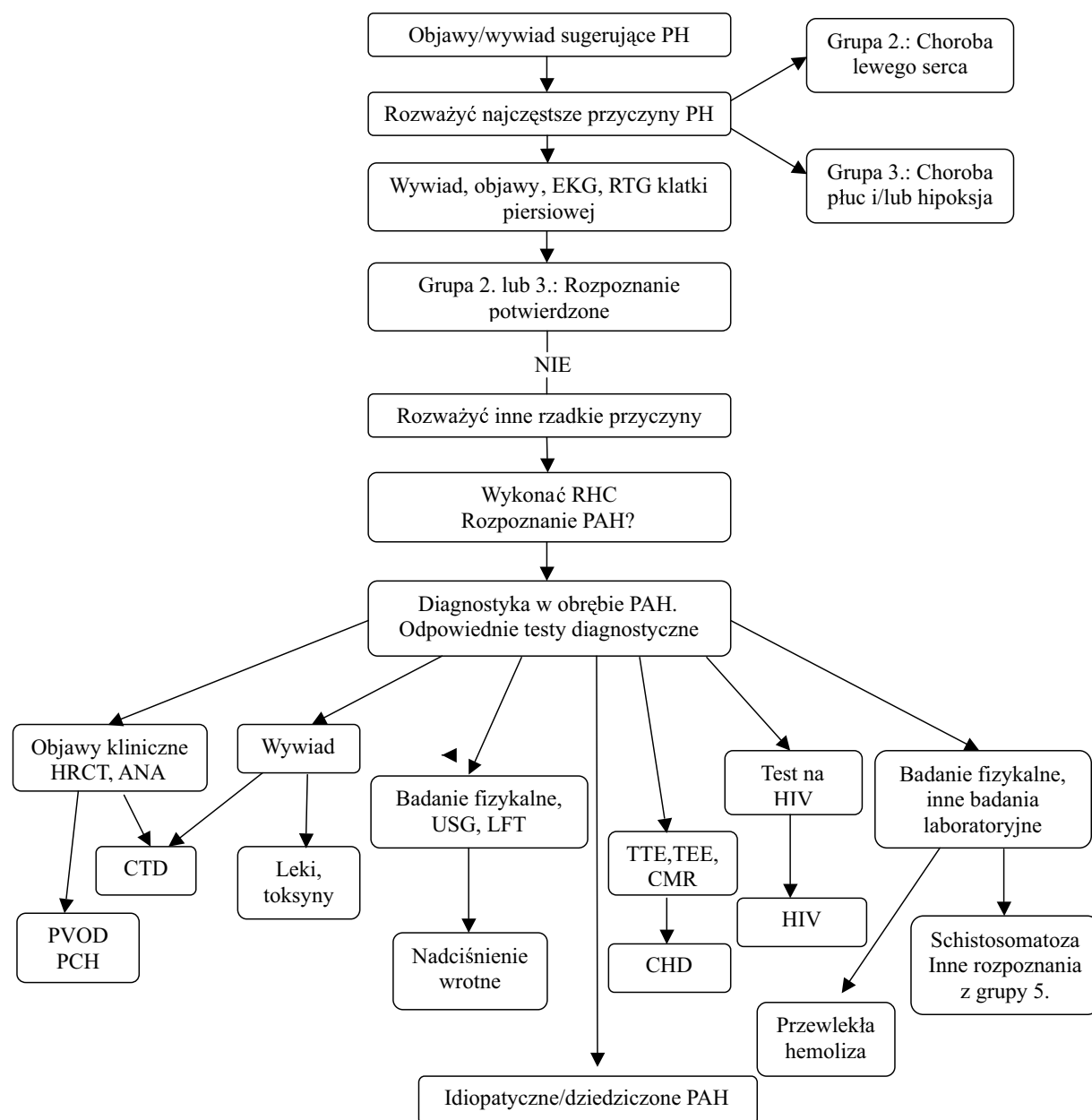
W zapisie elektrokardiograficznym zwykle występują objawy przerostu i przeciążenia prawej komory i powiększenia prawego przedsionka. W zaawansowanym stadium choroby mogą pojawić się nadkomorowe zaburzenia rytmu, zwłaszcza trzepotanie przedsionków.

RADIOGRAM KLATKI PIERSIOWEJ

Obraz radiologiczny klatki piersiowej u większości pacjentów w chwili rozpoznania jest nieprawidłowy. Zwykle występuje poszerzenie pnia tętnicy płucnej i proksymalnych odcinków tętnic płucnych, przy ubogim rysunku obwodowych naczyń płucnych (tzw. „amputacja” wnek). W bardziej zaawansowanych przypadkach może występować powiększenie prawego przedsionka i prawej komory.

ECHOKARDIOGRAFIA

Podstawowym badaniem nieinwazyjnym w diagnostyce nadciśnienia płucnego jest echokardiografia⁽¹²⁾. Standardowe przezklatkowe badanie echokardiograficzne pozwala na ocenę szeregu wskaźników korelujących z badaniem hemodynamicznym prawej komory. Należy do nich przede wszystkim ocena ciśnienia w tętnicy płucnej. Do szacunkowej oceny ciśnienia w tętnicy płucnej wykorzystuje się maksymalną prędkość strumienia niedomykalności trójdzielnej. Zawsze należy zmierzyć także inne parametry, które mogą pomóc potwierdzić nadciśnienie płucne – są to między innymi zwiększona prędkość strumienia niedomykalności zastawki tętnicy płucnej i krótki czas akceleracji wyrzutu krwi z prawej



ANA – przeciwciała przeciwjądrowe; **CHD** – wrodzone wady serca; **CMR** – rezonans magnetyczny serca; **CTD** – choroby tkanki łącznej; **HRCT** – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości; **LFT** – próby czynnościowe wątroby; **PCH** – hemangiomatoza płucna; **PVOD** – choroba zarostowa żył płucnych; **RHC** – cewnikowanie prawego serca; **TEE** – echokardiografia przezprzełykową; **TTE** – echokardiografia przezklatkową; **USG** – ultrasonografia jamy brzusznej^[26].

Rys. 1. Algorytm diagnostyczny

komory do tętnicy płucnej. Do innych objawów, które mogą sugerować nadciśnienie płucne, należą: zwiększenie wymiarów prawej komory i prawego przedsionka, nieprawidłowy kształt i ruch przegrody międzykomorowej, pogrubienie ścian prawej komory, poszerzenie pnia tętnicy płucnej. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ustaliła kryteria oceny obecności nadciśnienia płucnego na podstawie maksymalnej prędkości strumienia fali zwrotnej trójdzielnej i skurczowego ciśnienia w pniu tętnicy płucnej (przy założeniu

prawidłowego ciśnienia w prawym przedsionku równego 5 mm Hg). Według tych ustaleń rozpoznanie echokardiograficzne nadciśnienia płucnego jest prawdopodobne, gdy prędkość fali niedomykalności trójdzielnej jest większa niż 3-4 m/s, a ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej jest większe niż 50 mm Hg.

Badanie echokardiograficzne może być także pomocne w wykryciu ewentualnej przyczyny podejrzanego lub potwierdzonego nadciśnienia płucnego. Do identyfikacji wady wrodzonej u dziecka można wykorzystać obraz dwuwymia-

Klasa I. Chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedmiedleniowego
Klasa II. Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje nieproporcjonalną duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedmiedleniowy
Klasa III. Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedmiedleniowy
Klasa IV. Chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności RV. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy

Tabela 4. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym, zmodyfikowana na podstawie Klasyfikacji NYHA, zgodnie z klasyfikacją WHO z 1998 roku⁽²⁶⁾

rowy, metodę Dopplera lub w razie konieczności poszerzyć diagnostykę o badanie przezprzełykowe (TEE).

CEWNIKOWANIE PRAWEGO SERCA

Cewnikowanie prawego serca (RHC) jest niezbędne do ostatecznego potwierdzenia rozpoznania PAH, oszacowania ciężkości zmian hemodynamicznych oraz do oceny reaktywności naczyń płucnych. Podczas badania dokonuje się między innymi pomiarów rzutu serca (CO), ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), prawym przedsionku, prawej komorze i ciśnienia zaklinowania (okluzji) w tętnicy płucnej (PWP). U chorych z PAH w ramach diagnostycznego RHC należy przeprowadzić badanie reaktywności naczyń płucnych, aby zidentyfikować pacjentów, którzy mogą poddać się długoterminowej kuracji antagonistami wapnia. W ostrej próbie wazoreaktywności podaje się krótko działające leki. Obecnie najczęściej stosowane są tlenek azotu, 100% tlen, rzadziej – epoprostenol i adenozyne. Test wazodylatacyjny uważa się za dodatni, jeżeli następuje spadek PAP ≥ 10 mm Hg, do osiągnięcia wartości bezwzględnej PAP ≤ 40 mm Hg, przy wzroście lub bez zmian pojemności minutowej.

POSZERZONA DIAGNOSTYKA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Do badań dodatkowych pozwalających ustalić przyczynę nadciśnienia płucnego należą gazometria krwi tętniczej i badania czynnościowe układu oddechowego, dzięki którym można wykazać obturację obwodowych dróg oddechowych oraz często występującą u chorych z PAH zmniejszoną pojemność dyfuzyjną płuc dla dwutlenku węgla. Diagnostykę śródmiąższowych chorób płuc i rozedmy ułatwia tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości.

Podejrzewając u chorego przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, należy wykonać scyntyografię wentylacyjno-perfuzyjną płuc, ponieważ jest to jednostka chorobowa wymagająca swoistego leczenia.

Badania serologiczne pozwalają na wykrycie chorób tkanki łącznej, zakażenia HIV i zapalenia wątroby.

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej wykonuje się przy podejrzeniu marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego.

OCENA CIĘŻKOŚCI CHOROBY

Ocena kliniczna i hemodynamiczna dostarcza ważnych informacji rokowniczych, które mogą ukierunkować postępowanie kliniczne. Aby uzyskać pełen obraz choroby, należy uwzględnić badanie kliniczne (ocena klasy czynnościowej wg WHO), wynik próby wysiłkowej (test 6-minutowego marszu – 6MWT), badanie echokardiograficzne i hemodynamiczne (RHC) oraz markery biochemiczne (NT-proBNP, kwas moczowy).

Podczas rutynowych kontroli chorych z PAH należy skupić się na parametrach o ustalonym znaczeniu rokowniczym (wieloczynnikowa ocena rokownicza) (tabela 5). W tabeli 5 umieszczono kilka wskaźników o znanej wartości prognostycznej, szeroko stosowanych jako narzędzia w obserwacji przedłużonej.

Choroba może mieć charakter postępujący. Wobec tego – na podstawie badania klinicznego, badań inwazyjnych i nieinwazyjnych – można określić stan kliniczny pacjenta jako stabilny i zadowalający; stabilny, ale niezadowalający; niestabilny i pogarszający się.

LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Do niedawna tętnicze nadciśnienie płucne traktowane było jako choroba postępująca, niemożliwa do leczenia. Należy pamiętać, że nadal pozostaje chorobą przewlekłą i nieuleczalną, mimo wprowadzenia w ostatnich latach leczenia swoistego⁽¹⁾. Proces terapeutyczny jest złożony⁽¹³⁾. Obejmuje ocenę stopnia ciężkości choroby, ocenę reaktywności naczyń płucnych, farmakoterapię, zalecenia ogólne i ewentualnie leczenie interwencyjne⁽¹⁴⁾. Alternatywą, w pogarszających się przypadkach, pozostaje transplantacja płuca lub płuc i serca, pozostająca obecnie z przyczyn oczywistych w sferze marzeń.

ZALECENIA OGÓLNE

Dzieci oraz rodzice powinni być zachęceni do uczestniczenia w grupach wsparcia, korzystania z pomocy psychologa celem poprawy radzenia sobie z problemem przewlekłej, nieuleczalnej choroby u dziecka. Rodzicom należy przedstawić korzyści z zezwolenia dziecku na niewielką aktywność fizyczną (poprawa wydolności

Wskaźniki prognostyczne
Objawy kliniczne niewydolności RV
Tempo narastania objawów
Omdlenie
WHO-FC
Dystans w 6MWT
Spiroergometryczna próba wysiłkowa
Stężenie BNP/NT-proBNP w osoczu
Echokardiografia (obecność płynu w worku osierdziowym)
Hemodynamika (ocena RAP i CI)
RV – prawa komora; WHO-FC – klasy czynnościowe wg WHO; 6MWT – test marszu sześciominutowego; BNP – peptyd natriuretyczny typu B; RAP – ciśnienie w prawym przedsionku; CI – wskaźnik sercowy.

Tabela 5. Parametry o ustalonej wartości w ocenie ciężkości choroby i rokowania (zaadaptowano z opracowania McLaughlina i McGoona)⁽²⁷⁾

wysiłkowej, zmniejszenie poczucia choroby u starszych dzieci). U nastolatków miesiączkujących powinno się wprowadzić skuteczną antykoncepcję, gdyż ciąża u kobiet z nadciśnieniem płucnym wiąże się z 30-50-procentową śmiertelnością. Dzieci z nadciśnieniem płucnym są bardziej podatne na rozwój zapalenia płuc. W związku z tym wydaje się celowe wykonanie szczepień przeciw grypie i pneumokokowemu zapaleniu płuc.

Ze względu na możliwość nasilenia hipoksji u pacjentów z nadciśnieniem płucnym chore dzieci nie powinny przebywać na dużych wysokościach, a w razie podróży samolotowych – mieć zapewniony dostęp do tlenoterapii.

LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

Leczenie uzupełniające ma na celu korygowanie sercowo-naczyniowych i ogólnoustrojowych następstw choroby. Stosowane są leki moczopędne, preparaty naparstnicy, tlenoterapia, doustne leki przeciwzakrzepowe (nie przeprowadzono u dzieci odpowiednich badań dotyczących skuteczności leczenia przeciwzakrzepowego).

SWOISTA FARMAKOTERAPIA

Mimo poznania patomechanizmu i postępu farmakoterapii żadna z dotychczas stosowanych metod leczenia nie pozwala na pełne wyleczenie pacjenta, niemniej wprowadzenie do leczenia nowoczesnej farmakoterapii umożliwia poprawę jakości życia i zmniejszenie śmiertelności⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, a także opóźnienie wystąpienia powikłań, co potwierdzają wieloośrodkowe badania prowadzone u dorosłych pacjentów.

Obecnie stosowanych jest kilka grup leków o różnym mechanizmie działania. Do najdłużej stosowanych leków w terapii nadciśnienia płucnego – u dzieci z zachowaną reaktywnością naczyń płucnych (po ostrym tęście wazoreaktywności) – należą **antagoniści wapnia**

(CCB). Dotyczy to około 10-15% dzieci z PAH. Najczęściej stosowane są nifedypina i diltiazem. Wybór leku zależy od wyjściowej częstości rytmu serca (wolniejsza przemawia za zastosowaniem nifedypiny, szybsza – za diltiazmem). Według algorytmu terapeutycznego zalecanego przez ESC (rys. 2), jeżeli chory nie wykazuje poprawy, należy zintensyfikować leczenie PAH^(18,19). Mogą być stosowane leki z trzech różnych grup: **syntetyczne prostacykliny i analogi prostacykliny** (epoprostenol, beraprost, iloprost, treprostynyl), **antagoniści receptora dla endoteliny** (ambrisentan, bosentan – 2 mg/kg m.c. 2 razy na dobę, sitaksentan), **inhibitory 5-fosfodiesterazy** (sildenafil)⁽²⁰⁾. Powyższe leki mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Obiecująco przedstawiają się wyniki badań nad zastosowaniem leczenia skojarzonego⁽²¹⁾. Wykazano, że przy zastosowaniu równoczesnym dwóch leków wzrasta skuteczność leczenia oraz bezpieczeństwo (pozwala na zmniejszenie dawek leków, co ogranicza ich działanie niepożądane). W badaniach nad terapią skojarzoną bosentanem i prostanoidami oraz inhibitorami 5-fosfodiesterazy wykazano pozytywny wpływ na wydolność wysiłkową. Podobne wyniki uzyskano w badaniach nad skojarzeniem inhibitorów 5-fosfodiesterazy i prostanoidów⁽²²⁾. Niestety, nadal prowadzonych jest zbyt mało badań u pacjentów w wieku rozwojowym.

W leczeniu zespołu Eisenmengera jedynym lekiem o potwierdzonej badaniami skuteczności klinicznej jest bosentan⁽²³⁾.

Coraz więcej chorych dzieci otrzymuje leczenie skojarzone, chociaż nadal nie ma odpowiednich badań potwierdzających jego skuteczność.

W 2008 roku w Polsce wprowadzono Terapeutyczny Program Zdrowotny NFZ dotyczący leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci. W ramach programu pacjenci, również w naszej Klinice, otrzymują refundację leczenia bosentanem. Do programu mogą być zakwalifikowani pacjenci od 2. do 18. roku życia z pierwotnym nadciśnieniem płucnym albo wtórnym związanym z chorobami tkanki łącznej lub zespołem Eisenmengera, znajdujący się w III klasie wg WHO, po zastosowaniu skutecznej metody antykoncepcyjnej u miesiączkujących dziewcząt. Przed włączeniem do programu dzieci poddawane są badaniom w ośrodku referencyjnym. Także po zakwalifikowaniu do leczenia bosentanem dzieci przechodzą rutynowe badania kontrolne, zgodnie z ustalonym protokołem.

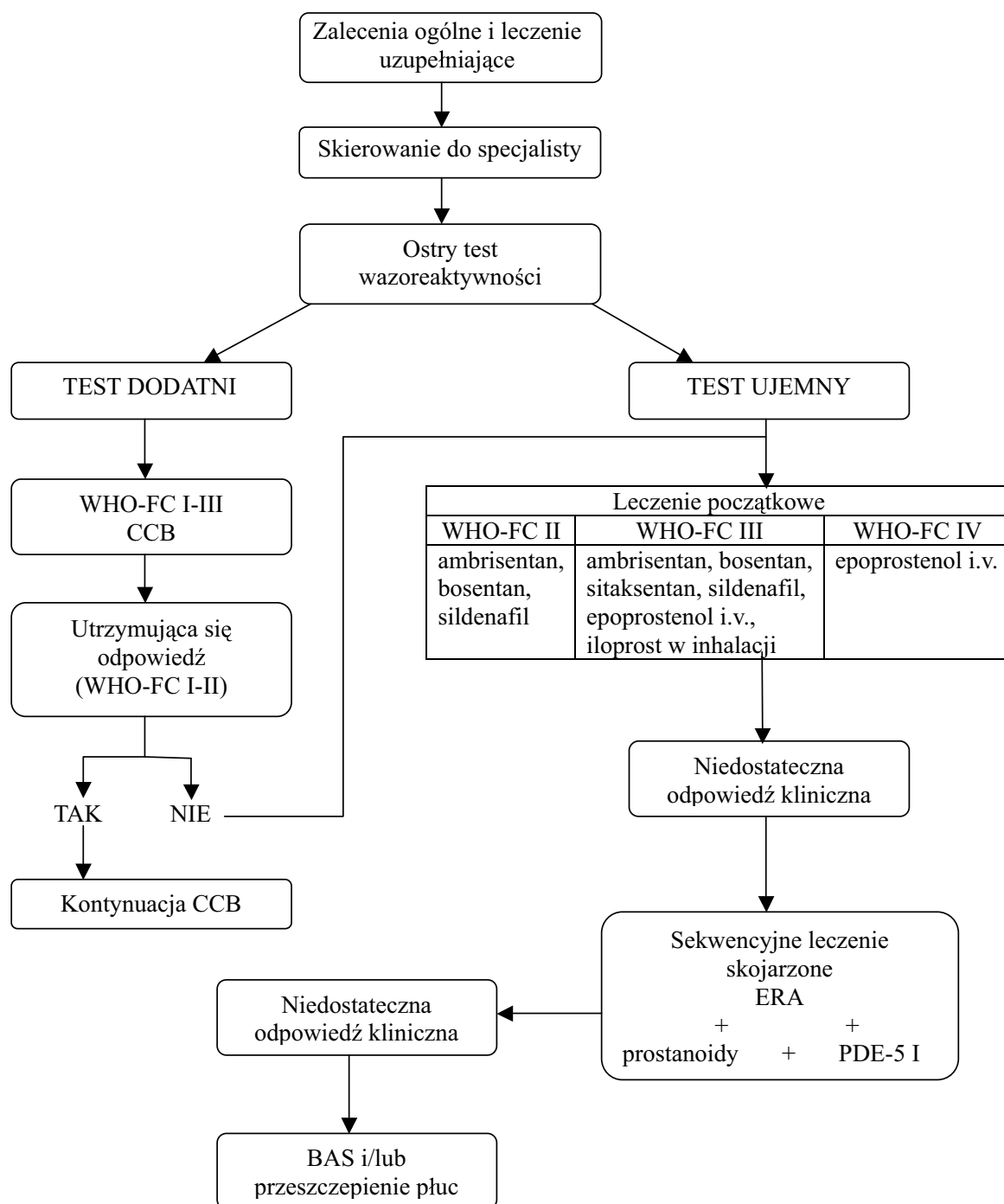
W styczniu 2011 roku rozpoczęło się w Polsce badanie kliniczne z zastosowaniem bosentanu u najmłodszych pacjentów – od 3. do 24. miesiąca życia.

LECZENIE ZABIEGOWE

U dzieci, u których wprowadzona farmakoterapia nie daje szans na poprawę lub wręcz następuje systematyczne pogorszenie stanu zdrowia, należy rozważyć

możliwość paliatywnego leczenia zabiegowego. Wytworzenie prawo-lewego przecieku na poziomie przedsionka (przedsionkowa septostomia balonowa – BAS) powoduje odciążenie prawej komory i zwiększenie obciążenia lewej komory i rzutu systemowego⁽²⁴⁾. Stosowane jest u pacjentów z niewydolnością prawej komory w IV klasie wg WHO, niepoddającą się leczeniu za-

chowawczemu lub u osób oczekujących na przeszczep. Przeszczep płuc lub płuc i serca jako metoda terapeutyczna u dzieci bywa stosowana rzadko ze względu na małą dostępność narządów. Powinna jednak być rozważona w każdym przypadku złego rokowania, po próbie pełnego leczenia zachowawczego⁽²⁵⁾.



BAS – balonowa septostomia przedsionkowa; **CCB** – antagonisty wapnia; **ERA** – antagonisty receptora endoteliny; **PDE-5 I** – inhibitor fosfodiesterazy typu 5.⁽²⁶⁾

Rys. 2. Algorytm terapeutyczny znajdujący zastosowanie w leczeniu chorych z PAH

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- McLaughlin V.V., Presberg K.W., Doyle R.L. i wsp.: Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (supl. 1): 78S-92S.
- Humbert M., Rubin L.J.: Combining evidence and experience in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18: 135-136.
- Badesch D.B., Champion H.C., Sanchez M.A. i wsp.: Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (supl. 1): S55-S66.
- Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. i wsp.: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (supl. 1): S43-S54.
- Gatzoulis M.A., Alonso-Gonzales R., Beghetti M.: Pulmonary arterial hypertension in paediatric and adult patients with congenital heart disease. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18: 154-161.
- Mulder B.J.: Changing demographics of pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19: 308-313.
- Machodo R.D., Eickelberg O., Elliott C.G. i wsp.: Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (supl. 1): S32-S42.
- Baghetti M., Galiè N.: Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 733-740.
- Nożyński J., Zembala-Nożyńska E.: Nadciśnienie płucne. Patomorfologia nadciśnienia płucnego. W: Skalski J.H., Religa Z. (red.): *Kardiochirurgia dziecięca*. Wydawnictwo Naukowe „Śląsk”, Katowice 2003: 245-250.
- Morrell N.W., Adnot S., Archer S.L. i wsp.: Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (supl. 1): S20-S31.
- Schulze-Neick I., Beghetti M.: Issues related to the management and therapy of paediatric pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19: 331-339.
- Habib G., Torbicki A.: The role of echocardiography in the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19: 288-299.
- Berger R.M., Bonnet D.: Treatment options for paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19: 321-330.
- Humbert M., Sitbon O., Simonneau G.: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1425-1436.
- Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. i wsp.: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 296-302.
- McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S.: Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-1482.
- McLaughlin V.V.: Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36 suppl. 3: 10-15.
- Bars R.J., Gibbs J.S., Ghofrani H.A. i wsp.: Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (supl. 1): S78-S84.
- Galiè N., Hoeper M.M., Humbert M. i wsp.: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2493-2537.
- Beghetti M., Haworth S.G., Bonnet D. i wsp.: Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68: 948-955.
- Simonneau G., Rubin L.J., Galiè N. i wsp.: Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149: 521-530.
- Galiè N., Negro L., Simonneau G.: The use of combination therapy in pulmonary arterial hypertension: new developments. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18: 148-153.
- Dimopoulos K., Inuzuka R., Goletto S. i wsp.: Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 121: 20-25.
- Kurzyna M., Dąbrowski M., Bielecki D. i wsp.: Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 977-983.
- Keogh A., Mayer E., Benza RL. i wsp.: Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (supl. 1): S67-S77.
- Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe, przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc: Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. *Kardiolog. Pol.* 2009; 67: 491-535.
- McLaughlin V.V., McGoon M.D.: Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-1431.