



יוני 2005

הערות למסמך ESC בנושא אבחנה וטיפול ביתר לחץ דם ריאתי

[Eur Heart Journal 2004;25:2243-2278](http://eurheartj.oxfordjournals.org/doi/full/10.1093/eurheartj/ehi227)

ד"ר מיכאל ארז

בשם האיגוד הקרדיולוגי בישראל

מבוא

מסמך העמדה דן ביתר לחץ דם בעורקי הריאה (pulmonary arterial hypertension – PAH), שמקורו בתנגודת מוגברת בכלי הדם הריאתיים. הדיון מתרכז בתסמונות המתאפיינות בתנגודת מוגברת בכלי הדם הריאתיים, להבדיל ממצבים בהם העליה בלחץ או בתנגודת היא משנית (מחלות מסתמיות ובשריר הלב השמאלי, מחלות ריאה, היפוקסמיה ותהליכים טרומבואמבוליים). בקלסיפיקציה האטיולוגית של יתר הלחץ בעורקי הריאה המונח "ראשוני" (primary) הוחלף במונח idiopathic. בחלק מהחולים ניתן להראות תורשה של יתר הלחץ בעורקי הריאה, והם יסווגו מעתה כ-familial PAH. מחקרים גנטיים הראו שברובם (כמו גם מיעוט מהמקרים האידיופטיים) התסמונת נגרמת ע"י מוטציות בגן ל-BMP2. יתר לחץ ריאתי יכול להופיע בהקשר של מחלת קולגן, מומי לב מולדים עם דלף מהמערכת הסיסטמית לריאתית, יתר לחץ פורטלי, זיהום ב-HIV, תרופות נגד השמנה, רעלים ובמספר מחלות אגירה ומחלות המטולוגיות. ישנם גם מצבים נדירים בהם התנגודת נוצרת לא בעורקים הריאתיים אלא בורידי הריאה (pulmonary veno-occlusive disease) או ברמת הקפילרות (pulmonary capillary hemangiomatosis).

כללי

אבחנה של יתר לחץ ריאתי עולה על פי רב מתוצאות אקו לב טרנסטורקלי, בו הלחץ הסיסטולי המוערך בעורק הריאה עולה על 35 מ"מ כספית. הבירור הקליני יכול: אקג, צילום חזה, תפקודי ריאה וגזים בדם עורקי, בדיקות דם לסרולוגיה ואימונולוגיה, סונר בטן, מיפוי ריאות (ונטילציה-פרפוזיה), CT ריאות בחתכים דקים, ולפי הצורך CT ספיראלי, MRI ואנגיוגרפיה של כלי הדם הריאתיים. אין מקום לביופסיה ריאה ב בירור PAH. הסטטוס התפקודי נקבע כמו באי ספיקת לב ומשקף יותר מכל את חומרת המחלה והפרוגנוזה: מקובל לבצע במבחן הליכה 6 דקות ו/או מבחן מאמץ קרדיו-רספירטורי משולב. מגבלת תפקודית בחומרה של NYHA III או IV מהווה התוויה להפנות את החולה לבירור פולשני ולהתחיל טיפול. האבחנה הדפיניטיבית והסיווג הפאתופיזיולוגי של יתר לחץ ריאתי דורשים צינתור ימני. ההגדרה המקובלת של PAH היא לחץ ממוצע בעורק הריאה של 25 מ"מ כספית (30 במאמץ) בנוכחות לחץ pulmonary wedge שלא עובר את ה-15 ותנגודת ריאתית גבוהה (3 או יותר יחידות Wood). מומלץ שהצינתור יכלול מבחני תגובה למרחיבי כלי דם ריאתיים: פרוסטציקלין או אדנוזין בהזלפה, NO באינהלציה. ירידת לחץ ריאתי בלפחות 10 מ"מ כספית ביחס לבסיס ולערך מוחלט הקטן מ 40 מ"מ כספית, ובהעדר ירידה בתפוקת לב, מוגדרת כתגובה חיובית ומהווה סמן לפרוגנוזה טובה יותר ולפוטנציאל לתגובה קלינית לחוסמי סידן.

קיימים פערי ידע בנושאי הטיפול במחלה שנובעים מקבוצות קטנות ולא אחידות של חולים המיצגים אטיולוגיות שונות ליתר הלחץ הריאתי. עיקר הניסיון מבוסס על חולי PAH אידיופטי. חולים אלה מאוד פגיעים. יש להגביל בפעילות גופנית ולהימנע ככל הניתן מעליה לגובה (מעל 1500 עד 2000 מטר), זיהומי דרכי נשימה, הריון, אנמיה והרדמה. אין הסכמה גורפת על התרומה של עישון, השמנה, דום נשימה בשינה וגלולות למניעת הריון להוצרות/החמרת יתר הלחץ בעורקי הריאה.

הטיפולים התרופתיים המקובלים ב- PAH הם אנטיקואגולנטים, משתנים, חמצן ודיגיטליס (יעילות שני האחרונים אינה ברורה). אין מידע על יעילות חוסמי ACE או חוסמי רצפטורים ביתא – אדרנרגיים בחולים עם PAH ולהפך – חולים עם תנגודת ריאתית ואי ספיקת לב ימין נוטים שלא לסבול תרופות אלה.

כ- 50% מהחולים שגיבנו בצינתור בהרחבת כלי הדם הריאתיים ייהנו מחוסם סידן מסוג ניפדיפין או דילטיאזם. האופציות הטיפוליות בהעדר תגובה בצינתור או בהעדר תגובה קלינית לחוסמי סידן, כוללות אנאלוגים של פרוסטציקלין באינהלציה או הזלפה תוך ורידית (קיימים תכשירים חדישים – Treprostinil להזלפה תת עורית ו- Na Beraprost למתן פומי שאושרו לשימוש בארה"ב או מדינות אחרות אך טרם באירופה). Bosentan, אנטגוניסט של רצפטורים לאנדותרלין משפר המודינאמיקה ומצב תפקודי בחולי PAH אידיופטי ומונע התדרדרות ב-PAH על רקע סקלרוזרמה אבל מחייב מעקב תפקודי כבד. Sildenafil ומעקבי PDE5, מראים תוצאות מבטיחות אבל עדיין אינם מאושרים לשימוש באף מדינה ויש לשקול טיפולים אלה רק בחולים שאינם יכולים לקבל תרופות אחרות. כאשר אזלו האופציות התרופתיות, יש להפנות חולים ב IV NYHA להשתלת ריאה. לפעולת פריצת הספטום העלייתי ע"י בלון סיכון גבוה ותועלת לא ברורה. יש להגבילה למרכזים עתירי ניסיון כ"גשר" להשתלה או כטיפול מציל חיים בהעדר כל אופציה אחרת.

הערות למסמך

- 1. המצבים השכיחים בקרדיולוגיה, שם נתקלים ביתר לחץ ריאתי הם: יתר לחץ ריאתי על רקע לחצי מ ילוי מוגברים בלב השמאלי, עם או בלי תנגודת ריאתית מוגברת; מחלה ריאתית עם היפוקסמיה כרונית, ומחלה טרומבואמבולית – ואלה אינם נדונים במסמך. הטיפולים המוצגים במסמך מקובלים, נכון להיום, רק ביתר לחץ ריאתי שהינו אידיופטי או יתר לחץ ריאתי המתפתח על רקע מחלת קולגן.**
- 2. במחלות מסתמי הלב השמאלי, תנגודת ריאתית מוגברת קשורה להתפתחות אי ספיקת לב ימין והקטנת סיכויי ההצלחה של ההתערבות הכירורגית. במועמדים להשתלת לב, תנגודת ריאתית גבוהה גורמת לכשלון חדר ימין של הלב המושגת, לאי ספיקה טריקוספידית ולעליה בתמוחה. והוג להבדיל בין לחץ ריאתי גבוה משנית ללחץ capillary wedge גבוה ו/או התכווצות תגובתית של עורקי הריאה, לבין תנגודת בלתי הפיכה ע"י מתן חמצן, הזלפת ניתרופרוסיד (דונוור סיסטמי של NO) או מתן NO במסיכה במהלך צינטור ימני. המשמעות הפרוגנוזית של הזלפת אדרנוזין או פרוסטציקלין לא נבדקה בחולים עם כשל לב שמאל, אולם נראה לי שיש מקום לאמץ פרוטוקולים אלה ולבחון אותם במרכזים המתמחים בהערכה של חולים להשתלת לב וריאה.**
- 3. מרחיבי כלי דם ריאתיים שנודונו במסמך, חוסמי הסידן והאחרים, אינם מקובלים בחולים עם כשל הלב השמאלי גם אם זה מלווה ביתר לחץ דם ריאתי. מחד, וזודילאמציה סיסטמית בנוכחות תנגודת ריאתית גבוהה יכולה לגרום להתמוטטות המודינאמית. מאידך, מונעת תנגודת ריאתית "הצפה" של ריאות בדם והפחתתה עלול להחמיר את הגודש הריאתי.**

פרוסטציקלין הוריד תנגודת ריאתית וסיסטמית בחולים עם אי ספיקת לב שמאל, שיפר את התכווצות הלב ותפוקתו אבל העלה תמותה. אנטגוניסט של אנדוטלין (Bosentan) "נכשל" במחקרים הפרוספקטיביים כי גרם החמרה באי ספיקת לב אחר התחלת הטיפול ללא שיפור בפרוגנוזה בטווח הארוך. Sildenafil ויתר מעכבי PDE5 הראו תוצאות מעודדות במספר מחקרים ראשוניים אולם לא נבדקו פרוספקטיבית ולאורך זמן ועל כן לא יכולים להנותן בשלב זה באי ספיקה שמאלית או ימנית+שמאלית משולבת.

4. יש מקום לנסות את מרחיבי כלי הדם הריאתיים בחולים עם אי ספיקה המוגבלת ללב הימני, בייחוד כאשר קיימת גם עליה בלחץ הריאתי: חולים לאחר השתלת לב הסובלים מכשל לב ימני, חולים עם מומי לב מולדים, מחלה טרומבואמבולית, Cor pulmonale, בסוגים מסויימים של קרדיומיופתיות ובמחלה ראשונית של המסתם הטריקוספידלי. הטיפול ינתן רק לאחר בדיקה המודינאמית בחדר צינטורים, כפי שמחואר בהנחיות ומוטב שיוגבל למספר מצומצם של מרכזים הממלאים אחר פרוטוקול מחקר מבוקר.

5. חולים המועמדים להשתלת לב והסובלים מתנגודת ריאתית שמסכנת את הלב המושלת יכולים להנות מטיפול ממושך במרחיבי כלי דם ריאתיים ובפרט אנאלוגים של פרוסטציקלין, כגשר להשתלה. אופציה טיפולית נוספת היא השתלת Assist Device, תוך ציפיה לירידה הדרגתית בתנגודת הריאתית לערכים שיאפשרו השתלת לב בעתיד.

6. המסמך אינו מייחס חשיבות רבה לסימונים האובייקטיביים של אי ספיקת לב ימין במהלך קבלת ההחלטות הטיפוליות. לדעתי יש להמנע מהרחבה משמעותית של חדר ימין, אי ספיקה טריקוספידאלית קשה, מיימת ופגיעה כבדית - סיבוכים לא הפיכים של יתר לחץ ריאתי, ע"י התחלה מוקדמת של הטיפול במרחיבי כלי דם ריאתיים או (אם נכשלו) הפנייה להשתלת ריאה.

7. אמצעים פשוטים כמו: הפסקת עישון, ירידה במשקל, CPAP לילי בדם נשימה בשונה, פעילות גופנית מבוקרת ומתן חמצן בחולים עם סטורציה $> 90\%$ - אינם מקובלים כטיפול ביתר לחץ ריאתי אידיופטי. לעומת זאת הם בעלי ערך רב באיזון חולים עם אי ספיקת לב שמאל מתקדמת ובטיפול הכושר התפקודי.

8. חשוב להבין את תרומתם של מרכיבי המזון להתפתחות התנגודת והפאתולוגיה בכלי הדם הריאתיים, כמו גם בטיפול ביתר הלחץ הריאתי.