



LANDSPÍTALI
HÁSKÓLASJÚKRAHÚS

Klínískar leiðbeiningar

um greiningu, meðferð og eftirfylgni lungnaháprýstings hjá fullorðnum

Efnisyfirlit

Inngangur	3
Skammstafanir og orðskýringar	3
Kafli I. Skilgreiningar og flokkun á lungnaháþrýstingi	4
Kafli II. Greining lungnaháþrýstings	7
Kafli III. Meðferð lungnaslagæðaháþrýstings af flokki 1	11
Kafli IV. Lungnaháþrýstingsteymi LSH og eftirlit sjúklinga	13
Kafli V. Lungnaháþrýstingur af flokki 4 - langvinn blóðsegarek til lungna	14
Kafli VI. Lungnaháþrýstingur af flokki 2 - tengdur hjartasjúkdómi	14
Kafli VII. Lungnaháþrýstingur af flokki 3 - tengdur lungnasjúkdómi og/eða súrefnisþurrð	15
Heimildir	16

Inngangur

Tilgangur þessara leiðbeininga er að stuðla að markvissri greiningu og meðferð lungnaháþrýstings og að vekja athygli á þessu heilbrigðisvandamáli. Tíðni lungnaháþrýstings er óþekkt hérlandis en í ársbyrjun 2015 eru um 7 til 10 sjúklingar á sértækri lyfjameðferð en ætla megi að algengi lungnaháþrýstings af WHO flokki-1 séu um 15 tilfelli á milljón íbúa.

Þessar leiðbeiningar taka einkum mið af ráðleggingum sem gefnar voru út eftir 5tu heimsráðstefnuna um lungnaháþrýstingi (World Symposium) sem haldin var í Nice í Frakklandi árið 2013 (1-3). Áhersla er lögð á uppvinnslu og meðferð sjúklinga með lungnaháþrýsting af flokki 1 en auk þess er fjallað stuttlega um aðra flokka sjúkdómsins.

Höfundar: Sif Hansdóttir, Hrönn Harðardóttir, Hjörtur Oddsson

Umsagnaraðilar: Gunnar Guðmundsson, Inga S. Práinsdóttir, Gerður Gröndal

Skammstafanir og orðskýringar

Í texta eru notaðar erlendar og innlendar skammstafanir til að hafa textann auðveldari yfirferðar.

- » ALK-1, activin receptor-like kinase 1
- » BMPR2, bone morphogenic protein receptor type II
- » CAV1, caveolin-1
- » CO, cardiac output
- » CI, cardiac index
- » cMRI, cardiac MRI
- » CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, lungnaháþrýstingur vegna langvinns lungnablóðsegareks
- » EKG, hjartalínurit
- » ENG, endoglin
- » HIV, human immunodeficiency virus
- » hPAH, hereditary PAH
- » HRCT, háskerputölvusneiðmynd af lungum
- » IPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension
- » LH, lungnaháþrýstingur
- » LVEDP, left ventricular diastolic pressure
- » PAH, pulmonary arterial hypertension
- » PAP, pulmonary arterial pressure
- » mPAP, meðal lungnaháþrýstingur
- » PAWP, pulmonary arterial wedge pressure, lungna fleygþrýstingur
- » PCH, pulmonary capillary hemangiomatosis
- » PEA, pulmonary endarterectomy
- » PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn, viðvarandi lungnaháþrýstingur hjá nýfæddum
- » PVOD, pulmonary veno-occlusive disease
- » PVR, pulmonary vascular resistance
- » SF, starfsgetuflokkun
- » TEE, transesophageal echocardiogram, vélindaómun af hjarta
- » TPG, transpulmonary gradient
- » TS-angio, tölvusneiðmynd af lungnaslagæðum
- » TTE, transthoracic echocardiogram, hjartaómun um brjóstvegg
- » Vasoreactivity test, víkkunarpróf
- » WHO, World Health Organization

Kafli I. Skilgreiningar og flokkun á lungnaháprýstingi

Lungnaháprýstingur (LH) er blóðaflfræðilegt og lífeðlismeinafræðilegt ástand. Blóðaflfræðilega er LH skilgreindur sem hækkun á meðalprýstingi í lungnaslagæð (meanPAP \geq 25 mmHg) í hvíld mælt í hjartaþræðingu (3). Þegar prýstingur í vinstra hluta hjarta er hækkaður (PAWP eða LVEDP) er talað um handan-háræða LH og þegar hann er eðlilegur um for-háræða LH, sjá töflu 1.

Eðlilegur meðalprýstingur í lungnaslagæð í hvíld er 14 + 3 mmHg þar sem efri eðlilegu prýstingsmörk eru 20 mmHg. Þörf er á frekari rannsóknum til að varpa ljósi á hvort og þá hvernig bregðast eigi við þegar meðalprýstingur í lungnaslagæð er á bilinu 21 - 25 mmHg eða þegar lungnaháprýstingurinn er einungis hækkaður við áreynslu (3-6).

Tafla 1. Blóðaflfræðileg skilgreining á lungnaháprýstingi

Skilgreining	Niðurstöður mælinga	Klínískir flokkar (sjá töflu 2)
Lungnaháprýstingur (LH)	Meðal PAP \geq 25 mmHg	Allir flokkar
For-háræða (pre-capillary) lungnaháprýstingur	Meðal PAP \geq 25 mmHg Lungnafleygþr. \leq 15 mmHg Hjartaútfall eðlilegt eða skert	LH af flokki 1 LH vegna lungnasjúkdóms, flokkur 3 LH vegna lungnablóðsegareks, flokkur 4 LH af óljósum toga eða fjölpættum ástæðum, flokkur 5
Handan-háræða (post-capillary) lungnaháprýstingur	Meðal PAP $>$ 25 mmHg Lungnafleygþr. $>$ 15 mmHg Hjartaútfall eðlilegt eða skert	LH vegna sjúkdóms vinstra megin í hjarta, flokkur 2

Rétt er að taka fram að það getur verið erfitt að greina á milli lungnaslagæðaháprýstings af flokki 1 (pulmonary arterial hypertension eða PAH) og lungnaháprýstings vegna lagbilsbilunar (diastolic dysfunction) sem tilheyrir flokki 2. Sjúklingar með lagbilsbilun geta verið með PAWP $<$ 15 mmHg í hvíld og sjúklingar með LH af flokki 1 sem eru með mikla hægri hjartabilun geta verið með PAWP $>$ 15mmHg. Alltaf skal hafa klíníska áhættuþætti í huga þegar verið er að túlka blóðaflfræðilegar niðurstöður.

Lífeðlismeinafræðilega skiptir WHO lungnaháprýsting í 5 klíníska flokka eftir undirliggjandi orsök og svörun við meðferð. Það er lykilatriði við greiningu að gera ítarlega uppvinnslu til að ákveða hvaða klíníska flokki lungnaháprýstings viðkomandi sjúklingur tilheyrir (kafli II) þar sem meðferð er mjög mismunandi á milli flokka (kafli III).

Flokkun lungnaháprýstings hefur tekið miklum breytingum frá því hún var fyrst sett fram árið 1973. Flokkunin var síðast endurskoðuð árið 2013 (tafla 2) (2).

Tafla 2. Endurskoðuð klínísk WHO flokkun lungnaháprýstings (Nice, 2013) (2)

1. Háprýstingur í lungnaslagæðum (pulmonary arterial hypertension - PAH)	
1.1	Frumkominn PAH
1.2	Arfgengur PAH
1.2.1	BMPR2
1.2.2	ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3	Óþekkt
1.3	Orsakaður af lyfjum og eiturefnum (tafla 3)
1.4	Tengdur
1.4.1	Bandvefssjúkdómum
1.4.2	HIV sýkingu
1.4.3	Háprýstingi í portæð
1.4.4	Meðfæddum hjartagalla
1.4.5	Blóðögðusótt (schistosomiasis)
1' Lungna bláæðateppusjúkdómur (PVOD) og/eða lungnaháræða hemangiomatosis (PCH)	
1'' Viðvarandi lungnaháprýstingur hjá nýfæddum (PPHN)	
2. Lungnaháprýstingur vegna vinstri hjartasjúkdóms	
2.1	Slagbilsbilun
2.2	Lagbilsbilun
2.3	Lokusjúkdómur
2.4	Þrenging á innflöi/útflæði frá vinstra hjarta og meðfæddir hjartavöðvakvillar
3. Lungnaháprýstingur vegna lungnasjúkdóma og/eða súrefnisþurrðar	
3.1	Langvinn lungnateppa
3.2	Millivefs lungnasjúkdómur
3.3	Aðrir lungnasjúkdómar sem valda herpu og teppu
3.4	Kæfisvefn
3.5	Lungnablöðru vanöndun
3.6	Búseta hátt yfir sjávarmáli
3.7	Lungnavanþroski
4. Lungnaháprýstingur vegna langvinns lungnablóðsegareks	
4.1	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – CTEPH
5. Lungnaháprýstingur af óskýrðum toga, tengt	
5.1	Blóðsjúkdómum: langvinn blóðlýsublóðleysi, hvítblæði (myeloproliferative disorders), miltisbrotnám
5.2	Kerfisbundnum sjúkdómum: sarklíki, Langerhans frumu histiocytosis í lungum, lymphangioliomyomatosis
5.3	Efnaskiptasjúkdómum: glúkógen ofhleðslusjúkdómur, Gauchers sjúkdómur og skjaldkirtilssjúkdómar
5.4	Annað: teppa vegna æxlisvaxtar í lungnaslagæðum, trefjandi miðmætisbólga, langvinn nýrnabilun og kaflaskiptur (segmental) lungnaháprýstingur

Tafla 3. Lyf og eitrefni sem geta valdið lungnaháprýstingi (2)

Öruggir orsakavaldar	Amínórex, fenflúramín, dexfenflúramín, benflúrorex, eitruð repju olía, SSRIs*
Líklegir orsakavaldar	Amfetamín, metamfetamín, L-trýptófan, dasatinib
Mögulegir orsakavaldar	Kókaín, phenýlprópanólamín, Jóhannesarjurt, krabbameinslyf, Interferon og , amfetamín skyld lyf

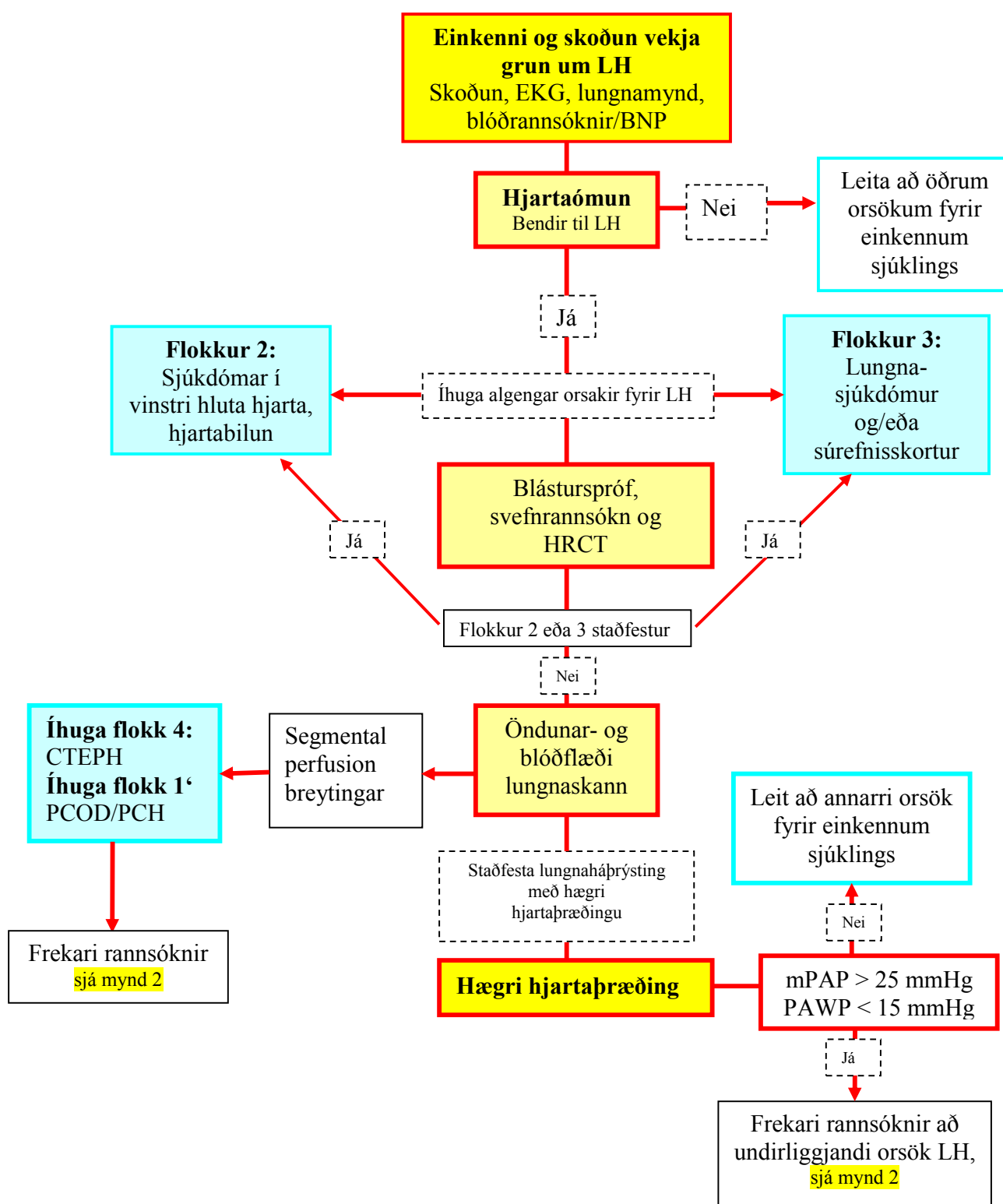
* Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) eru áhættuþáttur fyrir viðvarandi lungnaháprýsting hjá nýfæddum ef lyfin eru notuð af móður á meðgöngu (sérstaklega eftir 20 vikna meðgöngu).

Kafli II. Greining lungnaháprýstings

Ef einkenni sjúklings vekja grun um lungnaháprýsting er hjartaómun fyrsta sértæka rannsóknin sem á að gera. Ef hjartaómun bendir til lungnaháprýstings skal gera frekari uppvinnslu skv. greiningarferli (mynd 1).

Orsök lungnaháprýstings er oftast önnur en frumkominn lungnaháprýstingur (tafla 2).

Mynd 1. Greiningarferli við grun um lungnaháprýsting



Hjartaómun:

Hjartaómun er rannsókn sem hentar vel til að meta hjartavöðva- og hjartalokustarfsemi og er ekki mikið inngríp fyrir sjúkling. Hægt er að áætla þrýstingsfall yfir þríblöðkuloku og þannig óbeint áætla þrýsting í lungnablóðrás (7). Hafa skal í huga að hjartaómun er ekki bein mæling á þrýsting og getur því bæði van- og ofmetið alvarleika LH (8). Gott mat á starfsemi vinstri slegils er einnig mikilvægt ásamt góðri skoðun á hjartalokum og útilokun á meðfæddum hjartagöllum. Ráðlagt er að gera loftbólurannsókn (bubble study) til að meta hjáveitu (shunt) frá hægri til vinstri.

Í hjartaómun á að meta neðangreindar breytur við grun um lungnaháþrýsting:

1. Stærð hjartahólfa, slagbils og lagbils starfsemi slegla.
2. Meta truflun á eðlilegri slökun vinstra slegils.
3. Lokustarfsemi og leka yfir þríblöðkuloku sem oftast er til staðar við lungnaháþrýsting. Ef leki er staðfestur er hann mældur nákvæmlega og hægri slegilsstarfsemi metin, stærð eða vidd í lok lagbils (sjá töflu 4).

Tafla 4. Tengsl leka um þríblöðkuloku við hjartaómun og samsvarandi lungnaháþrýstingur

	Hraði leka um þríblöðkuloku	Samsvarandi lungnaháþrýstingur
Ekki hækkaður þrýstingur	< 2,8 m/sek	< 36 mmHg
Mögulega hækkaður þrýstingur	2,9 - 3,4 m/sek	37 - 50 mmHg
Sennilega lungnaháþrýstingur	> 3,4 m/sek	> 50 mmHg

Hjartaómun er auðveld rannsókn en stundum er ekki hægt að fá góðar myndir sökum sköpunarlags sjúklings eða annarra orsaka. Ef sjúklingur er sterktlega grunaður um lungnaháþrýsting og ófullnægjandi upplýsingar fást við hjartaómun þarf að gera hægri hjartaþræðingu.

Hægri hjartaþræðing:

Nauðsynlegt er að gera hægri hjartaþræðingu til að i) staðfesta greiningu LH, ii) til þess að fá nákvæmar þrýstingsmælingar, iii) til að meta útfall hjarta og iv) í völdum tilfellum til þess að gera víkkunarpróf.

Hægri hjartaþræðingu á að gera:

- a. Hjá sjúklingum með hækkaðan þrýsting í lungnabláæð við hjartaómskoðun sem bendir til að meðalþrýstingur í lungnablóðrásinni sé meiri en 25 mmHg án þekktrar skýringar.
- b. Ef efri lungnaháþrýstingur við hjartaómun er meira en 50mmHg án skýringar.
- c. Til að gera víkkunarpróf.

Við hægri hjartaþræðingu á að meta eftirfarandi (3):

1. Þrýsting (slagbils og lagbils ásamt meðalþrýstingi) í hægri gátt og slegli ásamt lungnaslagæð.
2. Fleygþrýsting (PAWP í lok útöndunar) til mats á þrýstingi í vinstri hluta hjartans.
3. Hjartaútfall með aðferð Ficks.
4. Viðnám (PVR) í lungnablóðrás.
5. Mettun á blóði í efri holæð, lungnaslagæð og í útlægu slagæðablóði til að meta hjáveitu (shunt).
6. Ef sjúklingur er með klíniska áhættuþætti fyrir lagbilsbilun en PAWP er ≤ 15 mmHg skal íhuga vökvagusu (500 mL á 5 - 10 mín) eða léttu áreynslu og endurtaka þrýstingsmælingar.
7. Víkkunarpróf hjá sjúklingum með frumkominn LH, arfbundinn LH eða LH vegna lyfja eða eitrefna. Við víkkunarpróf á að nota stuttvirk lyf svo sem NO og epóprostenól (sjá töflu 5). Víkkunarpróf á ekki að gera hjá óstöðugum sjúklingum eða sjúklingum með lágt útfall hjarta.
8. Við ábendingu á að gera vinstri þræðingu samtímis (LVEDP og/eða kransæðar). Íhuga sérstaklega ef hjartaómun bendir til slag- eða lagbilsbilunar og hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir kransæðasjúkdóm eða lagbilsbilun.

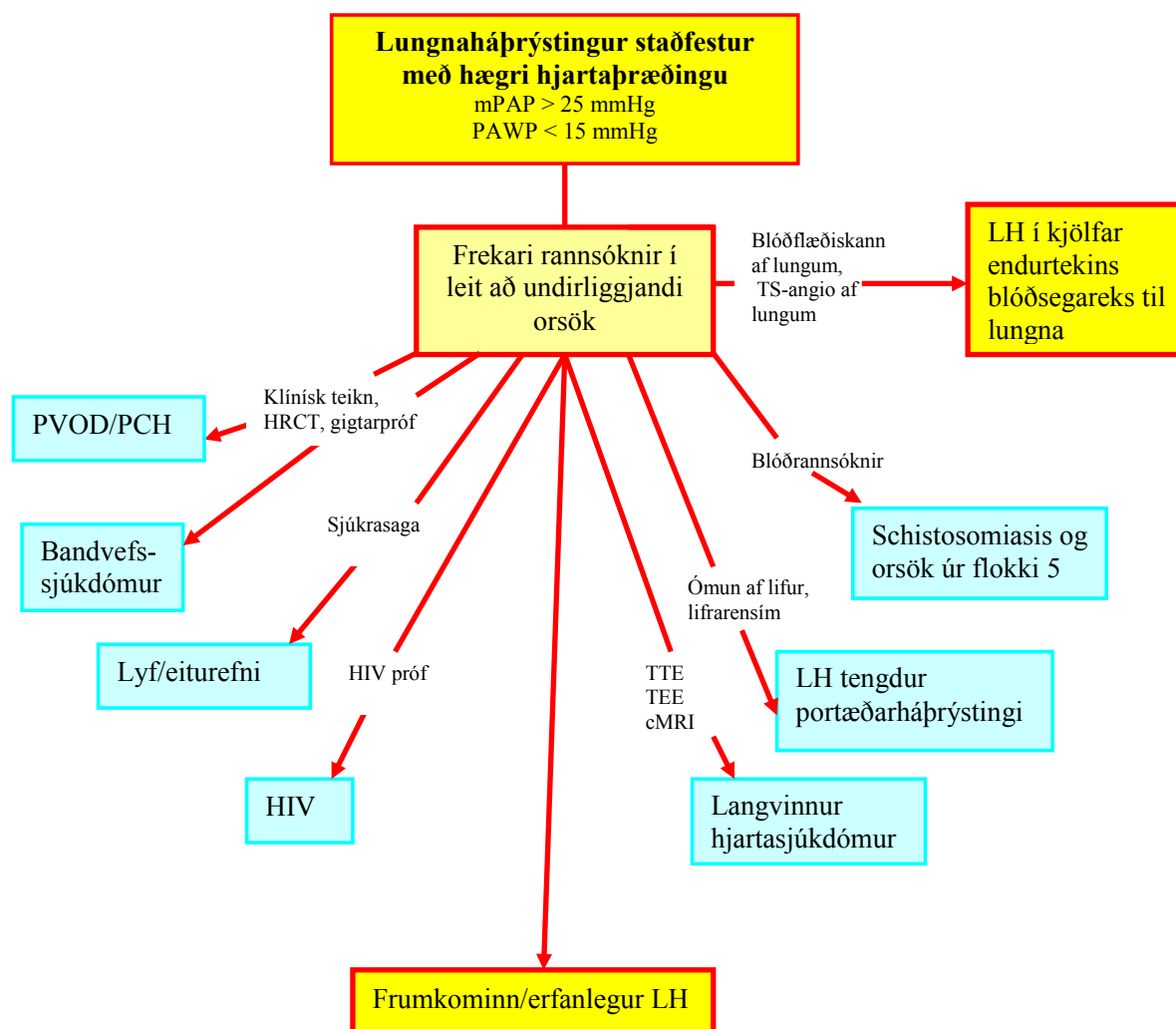
Ef LH hefur verið staðfestur með hægri hjartaþræðingu þarf að gera frekari rannsóknir til greiningar eða útilokunar á undirliggjandi orsök (mynd 2).

Tafla 5. Gjöf lyfja við vikkunarpróf í hægri hjartaþræðingu

Lyf	Helmingunar tími	Skammtur	Aukning lyfjagjafar	Tími prófs
Epóprostenól í æð	3 mín	2 - 12 ng/kg/mín	2 ng/kg/mín	10 mín
NO innöndun	5 - 10 sek	10 - 20 p.p.m		5 mín

Jákvæð svörun á vikkunarprófi er skilgreind sem ≥ 10 mmHg lækkun á meðallungnaþrýstingi og að meðallungnaþrýstingsgildi ≤ 40 mmHg sé náð með óbreyttu eða auknu hjartaútfalli. Sjúklingar með jákvæða svörun hafa um það bil helmingis líkur á árangri af háskammta meðferð með kalsíumgangahamla. Ef engin svörun fæst við vikkunarpróf getur verið hættulegt að nota kalsíumgangahamla.

Mynd 2. Rannsóknarferli við staðfestan lungnaháprýsting



Gera þarf sértækar rannsóknir til staðfestingar eða útilokunar á undirliggjandi orsökum:

1. Hjá öllum sjúklingum ætti að gera skimunar gigtarpróf (ANA, RF og anti-CCP) til útilokunar á undirliggjandi bandvefssjúkdómi.
2. Mikilvægt er að fara vel yfir lyfjasögu sjúklings sem greinist með LH, jafnvel tugi ára aftur í tímann (tafla 4).
3. Ómskoðun af lifur með doppler til útilokunar á skorpulifur og portæðarháprýstingi.
4. Almennar blóðmeinafræðirannsóknir til að greina/útiloka langvinna blóðlýsu eða aðra blóðsjúkdóma sem geta valdið LH.
5. Öndunar- og blóðflæðiskann (V/Q scann) af lungum ætti að gera hjá öllum sjúklingum með LH til að leita að langvinnu blóðsegareki til lungna sem væri hægt að meðhöndla á sértækan hátt.
6. Æðamynd af lungnaæðum með tölvusneiðmyndatöku og lungnaslagæðamyndatöku má íhuga en þær rannsóknir koma ekki í stað öndunar- og blóðflæðiskanns.

Kafli III. Meðferð lungnaslagæðaháþrýstings af flokki 1

Betri skilningur á lífeðlismeinafræði LH af flokki 1 hefur leitt til hönnunar á sértækum lyfjum sem gagnast sjúklingum með þennan flokk LH. Ekki hefur verið sýnt fram á að þessi lyf hjálpi sjúklingum með LH af öðrum orsökum og því er lykilatriði að ljúka fullri uppvinnslu á orsökum áður en meðferð er hafin. Við ákvarðanatöku um meðferð við LH ber að hafa í huga að án meðferðar má búast við versnun sjúkdómsins með verri horfum (tafla 6). Markmið lyfjameðferðar beinist að því að bæta áreynslugetu, klínískt ástand, lífsgæði og ná þeim þáttum sem samsvara betri horfum sbr. tafla 6 (9).

Tafla 6. Breytur til mats á horfum við lungnaháþrýsting

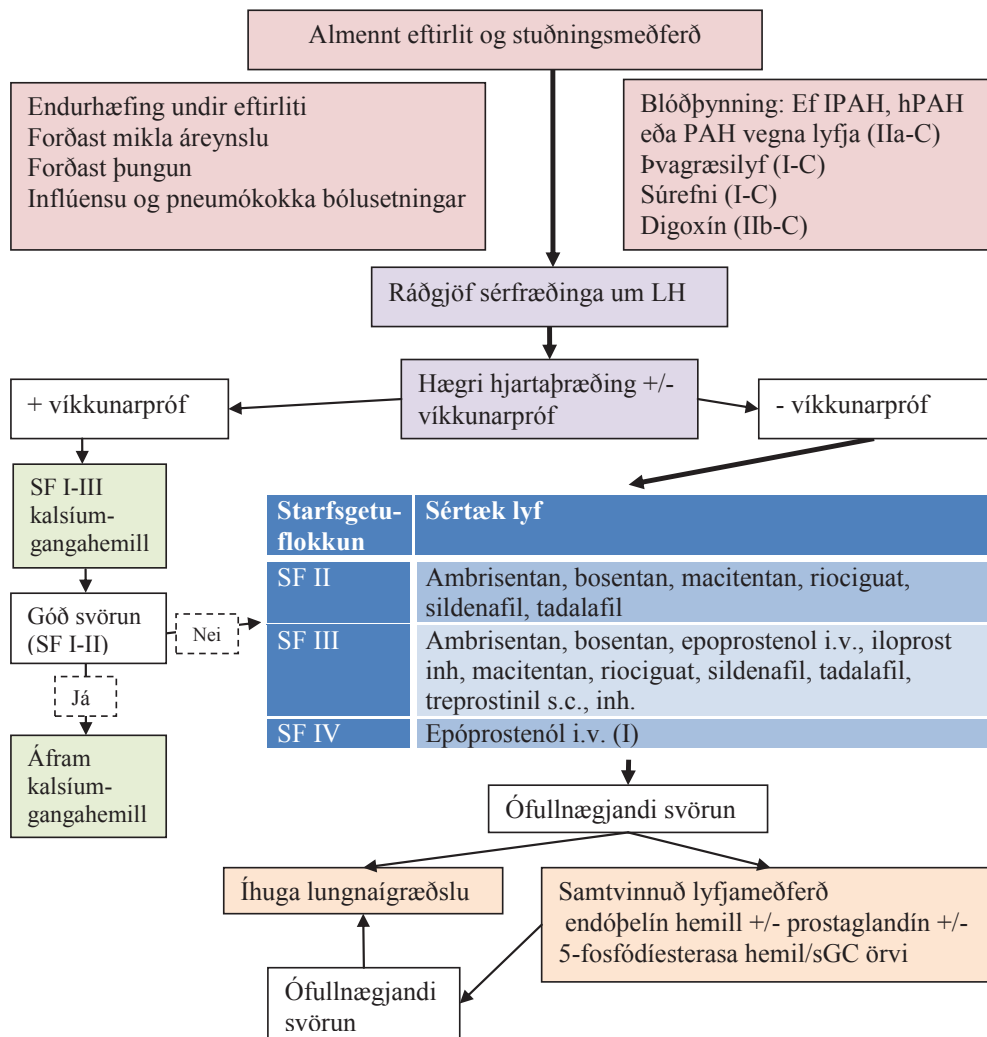
Betri horfur	Breyta	Verri horfur
Ekki til staðar	Klínísk teikn um hægri hjartabilun	Til staðar
Hæg versnun	Hraði versnunar einkenna	Hröð versnun
Ekki til staðar	Yfirlið	Til staðar
I/II	Starfsgetuflokkur NYHA, sjá töflu 7	IV
> 500m	6 mín. göngupróf	< 300 m
Hámarks súrefnisupptaka (VO ₂) > 15 ml/mín/kg	Áreynslupróf	Hámarks súrefnisupptaka (VO ₂) < 12 ml/mín/kg
Eðlilegt	NTproBNP	Mikið hækkað og hækkandi
Enginn vökvi í gollurshúsi og þrýstingsfall yfir þríblöðku > 2,0 cm Þrýstingur í hægri gátt < 8 mmHg og	Hjartaómun	Vökvi í gollurshúsi og þrýstingsfall yfir þríblöðku < 1,5 cm
CI > 2,5 l/mín/m ²	Blóðaflsfræðilegir þættir	Þrýstingur í hægri gátt >15 mmHg eða CI < 2,0 l/mín/m ²

Tafla 7. Starfsgetuflokkun (SF) - New York Heart Association (NYHA)

Starfsgeta skv. NYHA	Flokkur
Engin skerðing á þreki; venjuleg áreynsla leiðir ekki til óeðlilegrar þreytu, mæði eða hjartsláttareinkenna.	I
Væg skerðing á þreki; engin einkenni í hvíld en venjuleg áreynsla veldur þreytu, mæði eða hjartsláttareinkennum.	II
Mikil skerðing á þreki; engin einkenni í hvíld en þau koma fram við litla áreynslu.	III
Sjúklingur getur ekkert gert án þess að fá einkenni; þau eru oft til staðar í hvíld og aukast við minnstu áreynslu.	IV

Á síðustu árum hafa orðið miklar og örur framfarir í meðhöndlun á LH. Í upphafi þarf að líta til nauðsynlegrar stuðningsmeðferðar og almenns eftirlits. Helstu sértæku lyfin við lungnaháþrýsting koma úr fjórum lyfjaflokkum; i) endopelín hemlar, ii) 5-fosfódiesterasa hemlar, iii) cGMP örvar og iv) prostaglandín hliðstæður. Meðferð með þessum lyfjum skal vera í höndum sérfræðilækna með reynslu í greiningu og meðhöndlun lungnaháþrýstings og með samþykki Lyfjanefndar LSH. Flæðirit um meðferð LH má sjá á mynd 3. Reglubundið árangursmat skal gera eins og fram kemur í töflu 8.

Mynd 3. Flæðirit um meðferð háþrýstings í lungnaslagæðum (PAH) (1)



Ígræðslur: Sjúklinga sem hafa breytur sem benda til að horfur séu verri (tafla 6) þrátt fyrir hámarkslyfjameðferð ætti að meta frekar fyrir lungnaígræðslu. Fimm ára lífslíkur eftir ígræðslu vegna LH eru 45 - 50% (10).

Kafli IV. Lungnaháprýstingsteymi LSH og eftirlit sjúklinga

Í evrópskum leiðbeiningum um LH frá 2009 er ráðlagt að meta ástand sjúklings skv. breytum sem sjá má í töflu 8 (11). Ráðlagt eftirlit er mánaðarlega í upphafi meðferðar þar til stöðugu ástandi hefur verið náð og eftir það reglubundið á 3 - 6 mán. fresti, við versnun og breytingu á lyfjameðferð.

Tafla 8. Mat á árangri meðferðar og ástandi sjúklinga

	Fyrir upphaf meðferðar	Á 3 - 6 mán. fresti	3 - 4 mán. eftir breytingu á meðferð	Við versnun
Starfsgetu flokkur	√	√	√	√
6 mín. göngupróf	√	√	√	√
Lungna- og/eða hjartapolpróf	√		√	√
BNP	√	√	√	√
Hjartaómun	√		√	√
Hægri hjartaþræðing	√		√	√

Á Landspítala starfar teymi sem fjallar um greiningu og meðferð LH. Í þessu teymi eru sérfræðingar með reynslu á greiningu og meðferð LH. Vísa á öllum sjúklingum sem greinast eða eru grunaðir um lungnaháprýsting til teymisins þar sem mat, frekari uppvinnsla og ákvörðun um meðferð er tekin.

Fyrirhugað er að setja upp sérstaka göngudeild fyrir sjúklinga sem eru í rannsóknum vegna gruns um lungnaháprýsting og sjúklinga í meðferð og eftirliti vegna lungnaháprýstings.

Kafli V. Lungnaháprýstingur af flokki 4 - langvinn blóðsegarek til lungna

Langvinnt blóðsegarek til lungna (chronic thromboembolic pulmonary hypertension – CTEPH) er ein algengasta orsök LH. Milli 2 - 4% sjúklinga sem fá staðfest brátt blóðsegarek til lungna þróa með sér LH en hluti sjúklinga sem greinast með CTEPH hafa ekki sögu um slíkt (12,13). Aðrir sjúklingahópar virðast einnig vera í meiri áhættu á þróun CTEPH, en það eru sjúklingar sem hafa undirgengist miltisbrottnám, þeir sem eru með ventriculo-atrial hjáveitu, myeloproliferatífa sjúkdóma og þeir sem eru haldnir langvinnnum bólgusjúkdómi í þörmum.

Mikilvægt er að útiloka CTEPH hjá öllum sjúklingum sem greinast með LH af óljósum orsökum þar sem stundum er hægt að beita læknanlegri meðferð hjá þessum sjúklingum (14).

Sjúklingar sem greinast með brátt blóðsegarek til lungna þarf að fylgja eftir með einkenni LH í huga. Sjúklingum með einkenni um LH eða hægri hjartabilun í kjölfar blóðsegareks á að fylgja eftir með hjartaómun 3 - 6 mánn eftir greiningu blóðsegareks.

Greining: Hægt er að greina endurtekin blóðsegasjúkdóm í lungum með blóðflæðiskanni af lungum (15). Eðlilegt öndunar- og blóðflæðiskann af lungum útilokar CTEPH. Ef niðurstaða blóðflæðiskans er ekki óyggjandi þarf að gera TS-angio. Eðlilegt TS-angio eitt sér er ekki fullnægjandi rannsókn til að útiloka CTEPH. Hægri hjartaþræðingu þarf síðan að gera til staðfestingar á greiningunni eins og sést á mynd 1. Sjúklinga með CTEPH skal meta með tilliti til skurðaðgerðar (thromboendarterectomy) og þarf bæði lungnaslagæða- og kransæðamyndataka að liggja fyrir.

Meðferð: Sjúklingar með CTEPH ættu að vera á ævilangri blóðþynningu (13). Pulmonary thromboendarterectomy (PEA) er fyrsta meðferð við CTEPH og getur læknað sjúkdóminn hjá sumum sjúklingum (16). PEA er stór skurðaðgerð þar sem stærstu lungnaslagæðarnar eru skrældar að innan, þessi aðgerð er ekki framkvæmd á Íslandi en aðgerðir á Íslendingum hafa verið gerðar í Árósum í Danmörku. Ef segar eru þannig staðsettir að skurðaðgerð er ekki möguleg eða ef sjúklingur er með viðvarandi LH þrátt fyrir að hafa farið í PEA skal meðhöndla sjúkling með lyfinu riociguat (17). Riociguat örvar cGMP og leiðir þannig til myndunar á cGMP. Það var samþykkt beggja vegna Atlantshafsins til meðhöndlunar á CTEPH árið 2013 og er eina lyfið á markaði með þessa ábendingu. Jafnframt má íhuga notkun sértækra lyfja þegar sjúklingar bíða eftir aðgerð en þess skal gæta að lyfjameðferð tefji ekki fyrir því að sjúklingur komist í aðgerð.

Kafli VI. Lungnaháprýstingur af flokki 2 - tengdur hjartasjúkdómi

Flokkur 2 LH tengdur sjúkdómum vinstra megin í hjarta og hækkuðum fylliprýsting í vinstri slegli er algengasta form af LH (18). Oftast er um að ræða annaðhvort hjartabilun (slagbils eða lagbils) eða lokusjúkdóm (ósæðar- eða míturloku). Lagbilsbilun er algengasta orsök flokks 2 LH. Það getur verið erfitt að greina á milli LH vegna lagbilsbilunar og flokks 1 LH (19) en þar sem meðhöndlunin er mjög ólík er mikilvægt að greina þarna á milli. Nokkrar ástæður eru fyrir því að erfitt getur verið að greina á milli þessara sjúklingahópa. Sem dæmi má nefna að sjúklingar með lagbilsbilun og sjúklingar með flokk 1 LH eru með eðlilegt útstreymisbrot á hjartaómun og eru ekki með marktækan lokusjúkdóm. Auk þessa geta sjúklingar með lagbilsbilun verið með eðlilegan fylliprýsting í vinstri slegli og sjúklingar með flokk 1 LH geta verið með vægt hækkaðan fylliprýsting. Til að tryggja rétta undirflokkun lungnaháprýstings er nauðsynlegt að horfa á klíniska áhættuþætti, hjartaómskoðun og blóðaflfræðileg gildi í samhengi (tafla 9). Sjúklingar með hjartabilun eða lokusjúkdóma sem þróa með sér lungnaháprýsting hafa verri horfur en sambærilegir sjúklingar án lungnaháprýstings.

Meðferð á flokki 2 lungnaháprýsting byggir f.o.f. á því að meðhöndla undirliggjandi hjartasjúkdóm. Rannsóknir sem gerðar hafa verið á sértækum lyfjum við lungnaháprýsting hjá þessum sjúklingahóp hafa valdið vonbrigðum.

Tafla 9: Þættir sem skilja á milli flokks 1 LH og flokks 2 LH vegna lagbilsbilunar

	Flokkur 1 LH	Flokkur 2 LH
Klínískir áhættuþættir	Fjölskyldusaga, notkun ákveðinna lyfja/eiturefna, bandvefssjúkdómar, HIV, lifrarsjúkdómur, meðfæddir hjartagallar	Aldur, háþrýstingur, sykursýki, kransæðasjúkdómur, gáttaflökt, offita
Hjartalínurit	Hægri öxull, stækkun á hægri gátt, RVH	Vinstri öxull, stækkun á hægri gátt, LVH
Hjartaómskoðun	Eðlileg stærð á vinstri hjartahólfum en stækkuð hægri hjartahólf Vanstarfsemi á hægri slegli Flatt septum E/E' < 8 mmHg	Stækkuð vinstri hjartahólf en eðlilegur hægri slegill Eðlileg eða vægt skert starfsemi á vinstri slegli E/E' > 15 mmHg
Hjartaþræðing	mPAP > 25 mmHg	mPAP > 25 mmHg
	Eðlilegur PAWP/LVEDP*	Hækkaður PAWP/LVEDP*
	PVR > 3 W.U.**	PVR < 3 W.U.**

* Sjúklingar með flokk 1 LH geta verið með væga hækkun á fylliþrýsting í vinstri slegli. Sjúklingar með lagbilsbilun sem eru vel þvagræstir geta verið með eðlilegan fylliþrýsting. PAWP getur of- eða vanmetið þrýsting í vinstri gátt eða vinstri slegli (LVEDP).

** Sjúklingar með lagbilsbilun geta verið með hækkað PVR.

Kafli VII. Lungnaháþrýstingur af flokki 3 - tengdur lungnasjúkdómi og/eða súrefnisþurrð

Langvinn lungnateppa og dreifðir sjúkdómar í lungum tengjast aukinni hættu á LH sem hefur í för með sér verri horfur (20). Erfitt getur verið að átta sig á klínískum einkennum lungnaháþrýstings hjá sjúklingum með undirliggjandi lungnasjúkdóm og/eða súrefnisþurrð. Þessir sjúklingar hafa jafnframt oft sjúkdóm í vinstri hluta hjartans sem getur valdið hækkun á lungnaþrýstingi. Mat á lungnaþrýstingi með hjartaómun er óáreiðanlegra en hjá öðrum sjúklingahópum með LH en þó er hægt að útiloka LH með þessari rannsókn (21).

Ábendingar fyrir frekari rannsóknum með hægri hjartaþræðingu innan þessa sjúklingahóps eru: til að greina LH hjá sjúklingum fyrir lungnaígræðslu eða lungnasmækkunaraðgerð, ef grunur er um óeðlilega háan LH miðað við undirliggjandi lungnasjúkdóm eða til frekari rannsóknar á hægri hjartabilun.

Ekki er búið að sýna fram á gildi sértækrar lyfjameðferðar við LH hjá þessum hópi sjúklinga en langtímameðferð með súrefni minnkar líkur á þróun LH hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu (20).

Heimildir

1. Galie, N., Corris, P. A., Frost, A., Girgis, R. E., Granton, J., Jing, Z. C., Klepetko, W., McGoon, M. D., McLaughlin, V. V., Preston, I. R., Rubin, L. J., Sandoval, J., Seeger, W., and Keogh, A. (2013) Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62, D60-72
2. Simonneau, G., Gatzoulis, M. A., Adatia, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Krishna Kumar, R., Landzberg, M., Machado, R. F., Olschewski, H., Robbins, I. M., and Souza, R. (2013) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62, D34-41
3. Hoeper, M. M., Bogaard, H. J., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., Langleben, D., Manes, A., Satoh, T., Torres, F., Wilkins, M. R., and Badesch, D. B. (2013) Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62, D42-50
4. Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S., and Olschewski, H. (2009) Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 34, 888-894
5. Kovacs, G., Maier, R., Aberer, E., Brodmann, M., Scheidl, S., Troster, N., Hesse, C., Salmhofer, W., Graninger, W., Gruenig, E., Rubin, L. J., and Olschewski, H. (2009) Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 180, 881-886
6. Badesch, D. B., Champion, H. C., Sanchez, M. A., Hoeper, M. M., Loyd, J. E., Manes, A., McGoon, M., Naeije, R., Olschewski, H., Oudiz, R. J., and Torbicki, A. (2009) Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 54, S55-66
7. Howard, L. S., Grapsa, J., Dawson, D., Bellamy, M., Chambers, J. B., Masani, N. D., Nihoyannopoulos, P., and Simon, R. G. J. (2012) Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 21, 239-248
8. Fisher, M. R., Forfia, P. R., Chamera, E., Housten-Harris, T., Champion, H. C., Girgis, R. E., Corretti, M. C., and Hassoun, P. M. (2009) Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 179, 615-621
9. McLaughlin, V. V., Gaine, S. P., Howard, L. S., Leuchte, H. H., Mathier, M. A., Mehta, S., Palazzini, M., Park, M. H., Tapson, V. F., and Sitbon, O. (2013) Treatment goals of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62, D73-81
10. Trulock, E. P., Edwards, L. B., Taylor, D. O., Boucek, M. M., Keck, B. M., Hertz, M. I., International Society for, H., and Lung, T. (2006) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report--2006. *J Heart Lung Transplant* 25, 880-892
11. Galie, N., Hoeper, M. M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J. L., Barbera, J. A., Beghetti, M., Corris, P., Gaine, S., Gibbs, J. S., Gomez-Sanchez, M. A., Jondeau, G., Klepetko, W., Opitz, C., Peacock, A., Rubin, L., Zellweger, M., and Simonneau, G. (2009) 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). *European heart journal* 30, 2493-2537
12. Pengo, V., Lensing, A. W., Prins, M. H., Marchiori, A., Davidson, B. L., Tiozzo, F., Albanese, P., Biasiolo, A., Pegoraro, C., Iliceto, S., Prandoni, P., and Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study, G. (2004) Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 350, 2257-2264
13. Piazza, G., and Goldhaber, S. Z. (2011) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 364, 351-360
14. Kim, N. H., Delcroix, M., Jenkins, D. P., Channick, R., Dartevielle, P., Jansa, P., Lang, I., Madani, M. M., Ogino, H., Pengo, V., and Mayer, E. (2013) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62, D92-99
15. Tunariu, N., Gibbs, S. J., Win, Z., Gin-Sing, W., Graham, A., Gishen, P., and Al-Nahhas, A. (2007) Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 48, 680-684
16. Jenkins, D. P., Madani, M., Mayer, E., Kerr, K., Kim, N., Klepetko, W., Morsolini, M., and Dartevielle, P. (2013) Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 41, 735-742
17. Ghofrani, H. A., Galie, N., Grimminger, F., Grunig, E., Humbert, M., Jing, Z. C., Keogh, A. M., Langleben, D., Kilama, M. O., Fritsch, A., Neuser, D., and Rubin, L. J. (2013) Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine* 369, 330-340
18. Vachiery, J. L., Adir, Y., Barbera, J. A., Champion, H., Coghlan, J. G., Cottin, V., De Marco, T., Galie, N., Ghio, S., Gibbs, J. S., Martinez, F., Semigran, M., Simonneau, G., Wells, A., and Seeger, W. (2013) Pulmonary hypertension due to left heart

- diseases. *Journal of the American College of Cardiology* 62, D100-108
19. Hansdottir, S., Groskreutz, D. J., and Gehlbach, B. K. (2013) WHO's in Second?: A Practical Review of World Health Organization Group 2 Pulmonary Hypertension. *Chest* 144, 638-650
 20. Seeger, W., Adir, Y., Barbera, J. A., Champion, H., Coghlan, J. G., Cottin, V., De Marco, T., Galie, N., Ghio, S., Gibbs, S., Martinez, F. J., Semigran, M. J., Simonneau, G., Wells, A. U., and Vachiery, J. L. (2013) Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *Journal of the American College of Cardiology* 62, D109-116
 21. Arcasoy, S. M., Christie, J. D., Ferrari, V. A., Sutton, M. S., Zisman, D. A., Blumenthal, N. P., Pochettino, A., and Kotloff, R. M. (2003) Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 167, 735-740