

A COPD-TŐL A HARMADIK TÍPUSÚ PULMONÁLIS HIPERTÓNIAIG

Dr. Nagy László Béla

Felsődobsa

Laënnec óta ismert, hogy a különböző tüdő- és mellkasi betegségek befolyással vannak a szív működésre¹. Ezt a későbbiekben más szerzők szintén megállapították. Először *Kirch* közölte 1924-ben, hogy kórbonctanilag ez egy külön szívbetegség, és *cor pulmonale*-nek nevezte az elváltozást, aminek *White* írta le a klinikumát 1931-ben. A harmincas években már számos közlemény foglalkozott ezzel, de nagyon eltérő nézetekkel, nagyon heterogén kórkép formájában. Nem volt sem egységes definíció, sem diagnosztikus kritériumok. *Kountz* 1936-ban humán kórbonctani és kutyákon végzett kísérletes vizsgálatai alapján megállapította, hogy emphysemában a jobb kamra hipertrófiája és dilatációja alakul ki. Ez okoz klinikai tüneteket, de csak késői stádiumban. Észlelte – magyarázat nélkül –, hogy előfordul bal kamra hipertrófia is². 1939-ben *Griggs* 18 ezer autopszia anyagát feldolgozva megállapította, hogy a legkülönbözőbb krónikus légzőszervi betegségek miatt alakul ki krónikus *cor pulmonale*, melyet a tüdők vagy a tüdőerek elváltozásai miatt fellépő pulmonális hipertónia magyaráz. Jellemzi a jobb kamra hipertrófiája, majd a progresszió során a szívelégtelenség³. A későbbiekben a WHO szakértő bizottsága próbált tiszta vizet önteni a pohárba 1961-ben. Javaslatuk szerint „a krónikus *cor pulmonale* a jobb kamra hipertrófiája, mely a

tüdők működését és/vagy struktúráját érintő megbetegedések következménye, kivéve ha ezen tüdő elváltozásokat a bal szívfél primer betegségei vagy kongenitális szívbetegségek okozzák⁴”. Ezt a meghatározást azonban már a szakértő bizottság számos tagja is kifogásolta. Ahogy *Gottsegen* 1966-ban véleményezte, a meghatározás egy olyan kórbonctani fogalomra épül, amelynek kritériumai még hullanyagra és izolált szervre vonatkozóan sem teljesen tisztázódtak. Élőben még nem áll rendelkezésünkre olyan vizsgálómódszer, mellyel a jobb kamra hipertrófiáját biztonsággal fel lehetne ismerni⁵. A próbálkozások elsősorban az EKG-ra, a hagyományos mellkasi röntgenfelvételre és egyéb non-invazív módszerekre épültek. Echocardiográfia akkor még nem létezett. *Gottsegen* véleménye szerint helyesebb lett volna a pulmonális eredetű kisvérköri hipertóniát alapul venni, melyet akkor már szívkatéterezéssel mérni lehetett.

DEFINÍCIÓ ÉS OSZTÁLYOZÁS

Definíció

Ma már hemodinamikai definíciót használunk, mely jobb szívfél katéterezésein alapul. A 2022-es ESC/ERS irányelv szerint akkor áll fenn pulmonális hipertónia, ha az arteria pulmonalis középnyomása nyugalomban 20 Hgmm-nél

nagyobb. Terheléses pulmonális hipertóniánál [az arteria pulmonális középnyomás]/[a szív perctérfogat grafikon emelkedése a nyugalmihoz képest] terheléskor meghaladja a 3 Hgmm/L/min-ot. Prekapilláris pulmonális hipertónia kimondásához a 20 Hgmm feletti arteria pulmonalis középnyomáson kívül szükséges, hogy a pulmonális vaszkuláris ellenállás 2 Wood unit (WU) feletti, az arteria pulmonalis éknyomás pedig 15 Hgmm vagy az alatti legyen.

Klinikai osztályozás

Ugyancsak a 2022-es ESC/ERS irányelv a következő osztályozást használja:

1. csoport: Pulmonális artériás hipertónia
2. csoport: Bal szívfél betegségekkel kapcsolatos pulmonális hipertónia
3. csoport: Tüdőbetegségekkel és/vagy hipoxiával kapcsolatos
4. csoport: Arteria pulmonalis obstrukciókkal kapcsolatos
5. csoport: Ismeretlen és/ vagy multifaktoriális mechanizmusokkal kapcsolatos

A pulmonális hipertónia 3. csoportján belül obstruktív tüdőbetegség, restriktív tüdőbetegség, egyéb tüdőbetegség vagy kevert restriktív/obstruktív minta, hipoxia tüdőbetegség nélkül, illetve tüdő fejlődési rendellenességek állhatnak a háttérben.

A súlyosságot korábban az arteria pulmonalis középnyomás alapján határoztuk meg. A prognózist azonban jobban kifejezi a mai háttárérték, nevezetesen súlyos, ha a pulmonális vaszkuláris ellenállás 5 WU feletti.

EPIDEMIOLOGIA

A spirográfias kritériumok alapján súlyosnak minősülő COPD-ben és intersticiális tüdőbetegségben a nem súlyos pulmonális hipertónia gyakori, a súlyos ellenben ritka. COPD-ben 15%-ban, intersticiális tüdőbetegségben 10% alatti gyakorisággal fordul elő⁷. Azonban a nem súlyos pulmonális hipertónia fennállása is növeli a hospitalizációt és csökkenti a túl-

élést. A súlyos pulmonális hipertónia nem függ a spirográfias súlyosságtól, hanem elsősorban a hipoxémia és a diffúziós zavar befolyásolja⁸. Emellett a légzőszervi betegeken a pulmonális hipertónia sokszor részben a szív társbetegségének következménye. Idiopátiás pulmonális fibrózisban 25 Hgmm feletti arteria pulmonalis középnyomás mintegy 8-15%-ban észlelhető, az egyéb intersticiális tüdőbetegségekről kevés az adat. Külön fenotípus a pulmonális fibrózis és az emphysema együttes fennállása. Erre a rossz prognózis mellett a gyakori pulmonális hipertónia (30–50%-ban) jellemző⁹.

DIAGNOSZTIKA

Az echokardiográfia rutin vizsgálat. Azonban nincs egyetlen olyan echokardiográfias paraméter, mely önmagában informatív lenne a pulmonális hipertóniára és különösen annak etiológiájára. A szisztolés arteria pulmonalis nyomás megállapítása a tricuspidalis regurgitáció csúcssebességén és a tricuspidalis regurgitáció nyomásgradiensén alapul – kizárva a pulmonális sztenózist és figyelembe véve a jobb pitvari nyomást. Azonban a mérés és az ebből eredő számítások pontatlanok, ezért az ESC/ERS irányelv nem a szisztolés arteria pulmonalis nyomás figyelembe vételét javasolja, hanem egyedül a tricuspidalis regurgitáció csúcssebességét. Ha ez 2,8 m/s feletti, akkor valószínű a pulmonális hipertónia, viszont a kisebb érték sem zárja ki ennek meglétét.

Ennélfogva a megbízható módszer a jobb-szívfél-katéterezés. Ez közvetlenül és pontosan méri az arteria pulmonalis szisztolés, diasztolés és középnyomását, az éknyomást és pontosan kiszámítható a pulmonális vaszkuláris ellenállás, a pulmonális vaszkuláris rezisztencia-index, a totális pulmonális ellenállás, pulmonális artériás compliance és egyéb paraméterek.

PATOMECHANIZMUSOK

A lehetséges patomechanizmusokat az 1. táblázat foglalja össze. A patomechanizmus sok-

1. táblázat: A harmadik típusú pulmonális hipertónia lehetséges patomechanizmusai

- hipoxia
- strukturális károsodások
- endotel diszfunkció
- oxidatív stressz
- gyulladás
- immunreakciók

tényezős, és az alábbiakban csak didaktikailag tárgyaljuk külön őket. A valóságban ezek bonyolult kölcsönhatásban működnek: a hálózatban egy-egy tényező sokszor a másik okozója, ugyanakkor másoknak okozata és fordítva is.

Hipoxia

A csoport elnevezése is tüdőbetegségekkel vagy hipoxiával kapcsolatos pulmonális hipertónia. *Euler és Liljestrand* 1946-ban macskákön akut hipoxiával arteria pulmonalis hipertóniát tudott kiváltani, és ezt a vér és az alveoláris gázok lokális hatása váltotta ki¹⁰. Ezt az effektust később *Motley* megerősítette egészséges embereken is. Kérdés maradt az, hogy mi a helyzet krónikus hipoxia esetében. *Cournand* 1950-ben emphysemás betegeken hasonlított össze hipoxémia esetén és hipoxémia nélkül a szívkatéterezéssel nyert adatokat, és szoros korrelációt mutatott ki a hipoxémia és a pulmonális hipertenzió között¹¹. Akut hipoxia létrehozásával megállapították, hogy az arteria pulmonalis nyomásemelkedését a pulmonalis arteriolás ellenállás emelkedése okozza és ez oxigén belégzéssel megszüntethető¹².

De mi a helyzet krónikus hipoxémia esetén? Krónikusan hipoxémiás emphysemás betegeken ezt 1955-ben *Wilson* vizsgálta meg. A hipoxia 99,6%-os oxigén belégzéssel való megszüntetése lecsökkentette a pulmonális vaszkuláris ellenállást és ezzel az arteria pulmonalis nyomását is¹³. Ezek után a hipoxémia-hipoxia, mint a patomechanizmus egyik eleme általánosan elfogadottá vált.

További kérdés az, hogy milyen molekuláris mechanizmusok útján érhető el ez az effek-

tus, hiszen ez közvetlen lokális hatás és nem neuronális mechanizmus. Bonyolult lépéseken át történik, melyek az erek konstriktóját, de ezen túlmenően az érfalak megvastagodását is eredményezik. Utóbbi révén kapcsolódik a hipoxia kórmechanizmusa a strukturális károsodásokhoz. Központi szereplő a HIF (hypoxia-inducible factor), mely oxigénszenzitív, hipoxia hatására a sejtmagba transzlokálódik, és ott több mint 100 gént aktivál, melyek részt vesznek a hipoxiához történő celluláris adaptációban. A vazomotor válasz ioncsatornák útján jön létre – ezen kórmechanizmus eredménye a simaizomsejtekben az intracelluláris kalcium-ion koncentráció emelkedés. De a hipoxia befolyásolja az oxidatív stresszt is, fokozza a gyulladásos citokinek és az endotelsejtek vaszkuláris faktorainak szintézisét, valamint sejt apoptózist indukál¹⁴.

Strukturális károsodások

Korán felismerték, hogy a COPD-ben megfigyelhető alveoláris, kapilláris és arteriola károsodások mértéke nem korrelál párhuzamosan a légzési elégtelenséggel és a cor pulmonaléval, tehát a pulmonális hipertóniában jelentős a funkcionális tényezők szerepe¹⁵. Már olyan enyhe COPD-ben is, ahol terhelésre pulmonális hipertónia lép fel, észlelhető az artériák falának megvastagodása¹⁶. A COPD súlyosbodásával a kezdeti intima megvastagodáson túl a középső simaizomsejtes réteg vastagsága is megnő⁷. Az emphysema önmagában is kapilláris pusztulást okoz. Összehasonlítva a pulmonális hipertóniás COPD eseteket a pulmonális hipertónia nélküliekkel, kiderült, hogy az erek átépülése hasonló, de emphysema esetén az érpusztulás fokozódik¹⁸. A pulmonális hipertónia különböző súlyossági fokai esetén az artériák simaizomsejtes középső rétegének hipertrófiája és az arteriolák muszkularizációja fokozódik, valamint az intima sejtes proliferációja mellett az intima fibrózisa is észlelhető¹⁹. Mások is megerősítették, hogy a pulmonális hipertónia súlyosságával a kiserek átépülése fokozódik és a kapilláris denzitás csökken²⁰.

Endotel diszfunkció

Az endotel többek között endogén értágító és érszűkítő anyagokat termel, amelyek normálisan egyensúlyban vannak. Először 1991-ben mutatták ki végstádiumú, később tüdőtranszplantáción átesett COPD-s betegeknek az endotel-dependens relaxáció károsodását²¹. Később igazolták, hogy már enyhe COPD-ben is károsodik az arteria pulmonalis NO-dependens relaxációja²². Prekapilláris pulmonális hipertóniában a keringésben megnő az endotel mikropartikulumok (az endotel aktivációjakor és apoptózisakor keletkező vezikulák) száma, és mennyiségük arányos a hemodinamikai károsodással²³. COPD és idiopátiás tüdőfibrózis okozta pulmonális hipertóniában is csökkent az endotelben a NO-szintetáz expressziója, ami csökkent NO-szinthez és ezzel csökkent relaxációhoz vezet²⁴. Ugyancsak potens értágító a prosztaciklin, és súlyos pulmonális hipertóniában kisebb a prosztaglandin I szintetáz enzim expressziója a pulmonális artériákban²⁵. Ugyanakkor az erős érszűkítő endotelin-1 expressziója fokozott²⁶.

Oxidatív stressz, gyulladás, immunreakciók

A funkciózavar és a strukturális károsodások hátterében többek között gyulladásos reakció is áll. COPD-ben a pulmonális hipertóniával szövődött esetekben fokozott a muskuláris pulmonális artériák falában a gyulladásos sejtes infiltráció (főleg T-sejtek, éspedig a citotoxikus CD8+ sejtek)²². Sőt a pulmonális hipertóniás esetekben szisztémás gyulladás jelként a vérben magasabb az interleukin-6 szint²⁷. Ugyanezt mutatták ki az interleukin-6-on kívül a magas érzékenyséű CRP szintre, ugyanakkor az antiinflammációs interleukin-10 koncentrációja csökkent²⁸. Pozitív a korreláció a gyulladásos markerek szintje és az arteria pulmonalis nyomása között²⁹.

A gyulladás kiváltásában a fokozott oxidatív stressznek is szerepe van, amint azt COPD-s pulmonális hipertóniában mutatja a vérben az oxidatív stressz markerek (malondialdehyd, karbonil-protein) fokozott szintje³⁰.

JOB KAMRA PREKAPILLÁRIS PULMONÁLIS HIPERTÓNIÁBAN

Hemodinamika

A kisvérkör a nagyvérkörrel ellentétben alacsony nyomású rendszer az erek nagyfokú tágulékenységével. Ehhez illeszkedve az egészséges jobb kamra is eltér a bal kamrától mind strukturálisan, mind működésében: vékonyabb fal, kisebb izomtömeg, eltérő izomrétegek és rost irányok jellemzik³¹. Nagyobb a compliance-e, de mégis 30%-kal több kollagént tartalmaz. Normálisan az energiaforrása szintén zsírsavak-

ból, kisebb mértékben glükózból áll, azonban a jobb kamra anaerob glikolitikus enzim tartalma magasabb, aminek része lehet abban, hogy viszonylag kevésbé érzékeny az ischaemiára³².

A kardiopulmonális egységet a jobb kamra és a tüdő érrendszere képezi. Mindkettőnek megvannak az intrinsic tulajdonságai. A globális funkciót ezek és a két alrendszer interakciója szabja meg. Prekapilláris pulmonális hipertóniában a jobb kamra nyomásterhelése lép fel. A jobb kamra–arteria pulmonalis kapcsolódást a jobb kamra kontraktilitásának és utóterhelésének hányadosa írja le. Optimális akkor, ha maximális perctérfogat jut a tüdőkeringésbe minimális energiáfordítással.

A nyomásterhelésre a korai alkalmazkodás a homeometrikus adaptáció. A jobb kamra kontraktilitása megemelkedik – krónikus esetben kardiomiocita hipertrófia folytán megvastagodik a fala (koncentrikus hipertrófia) anélkül, hogy térfogata nőne (adaptív átépülés). A megnőtt tömeg–térfogat arány miatt az erőki-fejtés nő, emelkedik a kamrafal tenziója. Ezek által az ejekciós frakció változatlan marad. A jobb kamra enyhén dilatál, megtartja verővolumenét, a szisztolés működése és a töltőnyomása normális marad (Anrep alkalmazkodás).

Progresszió esetén azonban ez az alkalmazkodás kimerül. A kontraktilitás nem képes leküzdeni az utóterhelést és a folyamat átmeny maladaptív átépülésbe. A kardiomiociták növekedése korlátozott, a kontraktilitás csökken és fellép a Starling-mechanizmus: a verővolumen és a percvolumen fenntartása érdekében a jobb kamra jelentősen kitágul, a csökkenő verőtérfogatot és szisztolés funkciót a rosthosszúság megnövelésével kompenzálja. A jobb kamra azonban jobban kitágul, mint amennyivel a verőtérfogat emelkedik, azaz nemcsak diasztolében, hanem szisztolében is nagyobb a volumene. Tehát a nyomásterhelésen kívül volumenterhelés is kialakul. Ebben a stádiumban rendszerint zavart lesz a jobb kamra és a tüdő érrendszer kapcsolódása is. A kamrai végszisztolés elaszticitás és az artériás

elaszticitás aránya kórossá válik (1. ábra)³⁵. Excentrikus lesz a hipertrófia. A túlfeszülés elkezdésére fibrózis kezd létrejönni. Emiatt a kamra merevebbé válik, károsodik a kontrakció koordináltsága, aszinkronná válik, nem beszélve a saját vérellátási szükséglet fokozódásáról^{32,33,34}.

Jobb kamra ischaemia

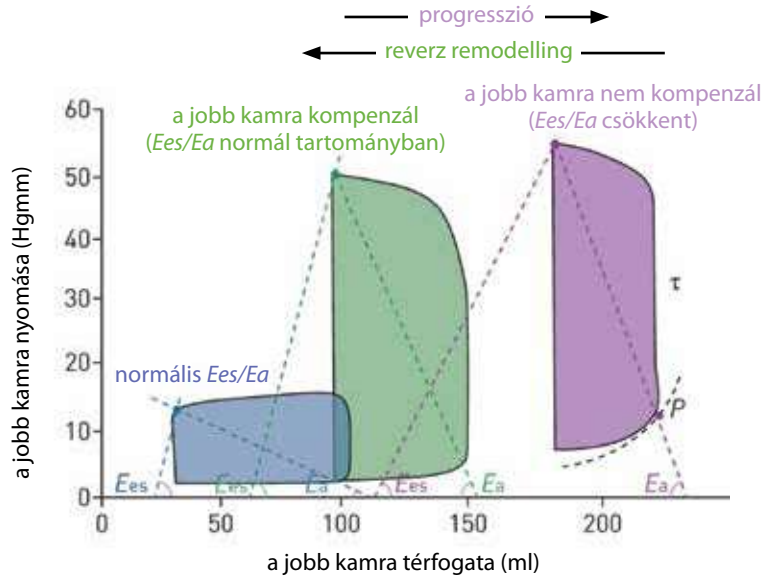
Pulmonális hipertóniában a myocardium perfúziós szcintigráfiájával a jobb kamra ischaemiáját mutatták ki³⁶. Ennek két oka lehet: vagy a jobb arteria coronaria átáramlás csökkenése, vagy a mikrovaszkuláris keringés zavara. A hemodinamikán kívül tehát fontos a jobb kamrai coronaria perfúzió alakulása. Normálisan a jobb arteria coronaria útján a jobb kamra szisztolében és diasztolében is perfundált (eltérően a bal kamrától, mely csak diasztolében). A nyomásterheléskor viszont szisztolében kevésbé és dominál a diasztolés perfúzió, ahogy azt MRI-vel demonstrálták is³⁷. Ehhez járul hozzá még a mikrovaszkuláris károsodás, ami tüdőbetegségekben jól ismert³⁸.

Neurohormonális aktiváció

Ahogy a bal kamránál, itt is kimutatható neurohormonális aktiváció nyomásterheléskor. Ebben azonban nemcsak a pulmonális hipertónia szerepel, hanem a hipoxia miatti perifériás artériás kemoreceptor aktiváció, a hipercapnia miatti centrális kemoreceptor aktiváció, a légzési minta, a krónikus tüdő hiperinfláció hatása a lokális pulmonális feszülési receptorokra, a rekeszizom átépülés, a szisztémás gyulladás és az alkalmazott béta-szimpatomimetikumok hatása egyaránt.

Fokozott szimpatikus aktivitás

A vérben emelkedett katekolamin szint mérhető, ezt azonban számos tényező befolyásolja. Viszont mikroneurográfiával vizsgálva a szimpatikus ideg aktivitást, azt lokálisan is fokozottnak mérték³⁹. A krónikusan fokozott szimpatikus aktivitás következménye lehet a béta-receptor lekapcsolódás és downreguláció, melyek miatt csökken az inotrop hatás.



1. ábra: A jobb kamra nyomás-volumen analízise (kék: normális; zöld: pulmonális hipertónia; lila: jobb kamra elégtelenség; Ees: end-szisztolés elaszticitás; Ea: arteria pulmonalis elaszticitás; τ: a kamrai relaxáció időtartama) (Nordegraaf és mtsai. nyomán)³⁵

A renin-angiotenzin rendszer aktivitásának fokozódása

Állatkísérletben a krónikus hipoxia maga 3,4-szeresére emelte a jobb kamrai angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) expressziót és ez korrelált a jobb kamra hipertrófiával⁴⁰. Pulmonális hipertóniás embereken emelkedett volt a vérben a renin, az angiotenzin I és az angiotenzin II szintje. Továbbá tüdő specimenben az arteria pulmonalisban a lokális aktivitást demonstrálta az emelkedett ACE aktivitás az endotel sejtekben, valamint a fokozott angiotenzin I receptor kifejeződés és jelátvitel⁴¹.

Anyagcsere eltolódás

Normálisan a jobb kamra is zsírsavak oxidációjából nyeri energiájának 60–90%-át, 10–40%-ot pedig glükóz oxidációból. Anyagcsereje egyébként nagyon plasztikus, a fentiekén kívül hasznosítani tudja a laktátot, a ketonokat és az aminosavakat is. Krónikus terheléskor ez eltolódik a kisebb hatásfokú szubsztrátok felhasználása felé. Már az adaptív jobb kamra hipertrófia szakában is csökken nemcsak a zsírsav, hanem a glükóz oxidációja is, végül az anaerob glükolízis felé tolódik az anyagcsere (anaerob shift), különösen a maladaptív szakban. Állatkísérletben (kutyáknál) már 1970-ben kimutatták, hogy kísérletes jobb kamra hipertrófiában az anaerob glükolízis jelentősen fokozódik⁴², és később ezt emberen is igazolták (pl. FDG-PET módszerrel)⁴³.

A másik oldalról a zsírsav felhasználás csökken. SPECT módszerrel kimutatták, hogy pulmonális hipertóniában a jobb kam-

ra regionális zsírsav felvétele kisebb⁴⁴. A zsírsav metabolikus defektus nemcsak csökkent oxidációt, hanem lipotoxicitást is jelent. Pulmonális hipertóniában a keringő szabad zsírsav tartalom emelkedett, a hosszú láncú acilkarnitin szint csökkent. Proton mágneses rezonancia spektroszkópiával a myocardium triglicerid tartalma magas (steatosis). A lipotoxicitás mediátorának, a ceramidnak a plazma szintje emelkedett⁴⁵.

Mitokondrium funkciózavar

Ezek az anyagcsere-folyamatok a mitokondriumokban zajlanak. Csökken a mitokondriumok oxigénfogyasztása, funkciózavar támad a mitokondriális elektrontranszportlánc enzim aktivitásaiban, az oxidatív stressz károsítja a mitokondriális DNS-t. Mindez strukturális károsodásban is megnyilvánul⁴⁶.

Gyulladás és immunreakció

A myocardium károsodása és a sejthalál krónikus gyulladást okoz, proinflammációs mediátorok és citokinek termelődésével, immunsejtek aktiválódásával^{47,48}.

A COPD hatása a jobb kamrára

A cor pulmonale patomechanizmusában nemcsak a pulmonális hipertónia jobb szívfélre gyakorolt hatásai szerepelnek, hanem a légzőszervi betegségek, főleg a COPD egyéb mechanizmusai is. Ismert, hogy COPD-ben szisztémás gyulladás áll fenn. Az egyik elképzelés szerint a légutakban zajló gyulladás folyamán képződő mediátorok bejutnak a szisztémás keringésbe (ez az ún. spill over), és más szervekre is hatást gyakorolnak. Kimutatták, hogy a légúti szekréumokból valóban lehetséges ez⁴⁹. A másik elképzelés szerint viszont ennek a fordítottja is igaz. A COPD lehet a szisztémás krónikus gyulladással szindróma részjelensége, amikor – ellenkezőleg – a szisztémás gyulladás mediátorai érik el a tüdőt⁵⁰.

A jobb és bal kamra kölcsönhatása

A két kamra élettani körülmények között is kölcsönhatásban van a közös izomrostok, a

kamrai septum és a pericardium miatt. Ez a kölcsönhatás kóros körülmények között megváltozik. Már maga a légúti obstrukció és a tüdő hiperinflációja is befolyásolja a bal kamra diasztolés telődését⁵¹. A jobb kamrának a bal kamrára gyakorolt hatása pedig eltér a jobb kamra térfogatterhelése, illetve nyomásterhelése esetén. Prekapilláris pulmonális hipertóniában elsődleges a nyomásterhelés. Ez esetben kezdetben nő a jobb kamra kontraktilitása, de nem nő a végdiasztolés nyomás és megtartott az ejekciós frakció. A bal kamra szisztolés nyomásának 4–10%-a a jobb kamra kontrakcióból ered és az interventriculáris septum nem mozdul el. Ha a jobb kamrai kontraktilitás csökken, akkor a végdiasztolés térfogat megnő. Ez esetben a bal kamrai végdiasztolés térfogat csökken, de az ejekciós frakció megmarad. A továbbiakban a jobb kamrai kontrakció megnyúlik és aszinkronitás lép fel a bal kamrai kontrakcióval. A két kamra együttműködését tovább zavarja a jobb kamrán belüli regionális kontrakciós inhomogenitás⁵².

DIAGNOSZTIKA

A gold standard a jobb szívfél úszókatéteres vizsgálata. Ezzel nyugalomban és terhelés közben is közvetlenül mérhető a jobb kamra és az arteria pulmonalis szisztolés és diasztolés nyomása, a pulmonalis kapilláris éknyomás, és ezekből számos paramétert lehet meghatározni. Termodilúcióval mérhető a perctérfogat és a verővolumen^{32, 53}.

A non-invazív módszer egykoron az EKG és a natív mellkasi röntgenfelvétel volt, manapság pedig az echokardiográfia és a szív MRI. A különböző echokardiográfiai módszerekkel elvégezhető az arteria pulmonalis nyomás hagyományos becslése, vizsgálható a jobb kamra longitudinális szisztolés funkciója, a falvastagság, a regionális falmozgás, a szöveti Doppler-sebesség és a bal kamra is. Az újabb technikákkal a jobb kamra/apex arány, a szisztolés–diasztolés tartam aránya és a jobb pitvari működés is meghatározható. A 3D módszer

rel a jobb kamra komplex geometriája, a verővolumen, az ejekciós frakció és a jobb kamrai strain is lemérhető.

MRI-vel a végszisztolés és végdiasztolés volumen, a verővolumen, az ejekciós frakciót, a regionális falmozgást, gadolinium erősítéssel pedig a szöveti jellemzőket ismerhetjük meg. Kontrasztanyag CT-vel és SPECT-tel hasonló paramétereket határozhatunk meg, míg különböző jelzőanyagokkal kombinált PET-tel a glükózmétabolizmust, a zsírsavanyagcserét és az oxigénfogyasztást^{32,54}.

JOB KAMRAI ELÉGTELENSÉG

A jobb kamra működését a végszisztolés és a végdiasztolés elaszticitás jellemzi. A tüdő vérkeringését a pulmonális vaszkuláris ellenállás és az arteria pulmonalis compliance, valamint a pulmonális vérkeringés idő konstansa határozza meg. A kardiopulmonális egység interakcióját a jobb kamrai végszisztolés elaszticitás és az arteria pulmonalis elaszticitás aránya írja le. Ezek és más paraméterek számítási módszereit nem részletezzük⁵⁵.

A szívelégtelenség definíciója és fenotípusai

A nemzetközi definíció szerint a szívelégtelenség egy klinikai szindróma. Olyan panaszok és tünetek jellemzik, melyek a szív strukturális és/vagy funkcionális abnormalitásai miatt alakulnak ki (megemelkednek az intrakardiális nyomások és/vagy inadekvát a szív perctérfogata nyugalomban és/vagy terheléskor)⁵⁶.

A jobb kamra elégtelenség azt jelenti, hogy a jobb kamra nem képes az adekvát tüdőkeringést úgy fenntartani, hogy a bal kamra telődése alacsony vénás/diasztolés nyomáson maradjon. Nincs standard hemodinamikai meghatározása. Jellemzi, hogy csökkent a szívindex ($\leq 2,5$ l/min/m²) és megnőtt a jobb kamrai töltőnyomás (a jobb pitvari nyomás ≥ 8 Hgmm)⁵⁷.

A jelenlegi szívelégtelenség tipizálás a bal kamrai ejekciós frakción alapul, miszerint az csökkent vagy megtartott. A megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség egy esernyőfo-

galom, melyben eltérő etiológiájú és patomechanizmusú és különböző klinikumú formák tartoznak egy heterogén csoportba; feltehetően emiatt is megoldatlan a terápiája.

A legfőbb klinikai fenotípusok az életkorhoz, az obezitáshoz, a pulmonális hipertóniához, a coronaria betegséghez és a komorbiditásokhoz kapcsolódnak. Utóbbiak egyik alcsoportja a tüdőbetegségekhez társuló forma, ami elsősorban a COPD-t jelenti. A megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség esetek 30%-ában fordul elő COPD⁵⁸. Mindez hemodinamikailag is összetett jelenség, nem egyszerűen a bal kamra diasztolés funkciózavara áll a háttérben. Megtartott bal kamrai ejekciós frakciójú szívelégtelenségben az esetek 80%-ában pulmonális hipertónia észlelhető⁵⁹. Ilyenkor az egyik első kérdés az, hogy a pulmonális hipertónia posztkapilláris, prekapilláris vagy kevert-e⁶⁵. Azonban a jobb kamra mechanikája a primeren pulmonális hipertónia miatti esetekben eltér az egyéb eredetű megtartott ejekciós frakciójú esetekétől⁶⁶.

Az excesszív utóterhelés miatt kialakult kórforma esetén a jobb kamra dilatál, nő a tricuspídalis regurgitáció és fokozódik a két kamra közti disszinkronia. Mindennek következménye a máj és a vese vénás pangása, utóbbi miatt fokozódik a nátrium- és a vízretenció, megnő a pulmonális vénás nyomás és csökken a pulmonális vaszkuláris compliance⁶⁷.

Diagnózis

A szívelégtelenségre vonatkozóan ma is fontosak a klasszikus érzékszervi vizsgálati tünetek. A nyaki vénák duzzadtak és mély belégzéskor sem kollabálnak. A tricuspídalis billentyű relatív elégtelenségére utal a holoszisztolés zörej a máj expanzív pulzációjának kíséretében. Ha a Valsalva-manőver során csökken a vérnyomás, az dekompenzáció mellett szól¹⁵.

Az egyes tünetekre vonatkozóan néhány érzékenység/specifitás adat: bilaterális láb- vizenyő 94/10%, hepatomegalia 51/62%, jobb kamrai harmadik szívhang 73/42%, vena jugularis reflux 50/75%, nyugalmi vena jugularis

tágulat 70/79%, a felülve 8 cm-nél hosszabb vena jugularis tágulat 48/68%.

A vena jugularis nyomásemelkedés tükrözi az emelkedett jobb pitvari nyomást. Tapintásnál a jobb kamrai csúcslökés a jobb kamra dilatációjára utal. A jobb kamrai harmadik hang a jobb kamra elégtelenségére, a jobb kamra csökkent tartalékerejére utal. Ugyancsak itt említendő a Kussmaul-jel (a vena jugularis nyomás paradox emelkedése belégzéskor) és a hepatojugularis reflux (a vena jugularis nyomásemelkedése a máj/has nyomására) is.

Az echocardiográfia mellett ma a diagnózist megerősítő módszer a natriuretikus peptidek meghatározása (NT-proBNP \geq 125 pg/ml vagy a BMNP \geq 35 pg/ml). Az EKG-nak annyiban van szerepe, hogy ha normális, akkor az szívelégtelenség ellen szól. A mellkasröntgen és a légzésfunkciós vizsgálatok kevésbé segítenek, mivel jelen esetben az alapbetegség miatt már eleve kórosak.

A PULMONÁLIS HIPERTÓNIA TERÁPIÁJA

Mindenekelőtt fontos az alapbetegség optimális kezelése. Gyakran írnak elő tartós otthoni oxigénterápiát, ami természetesen csak hipoxémiában indikált. Meg kell jegyezni, hogy előnyét csak két régi, COPD-ben végzett vizsgálat támasztja alá. A naponta legalább 18 órán át alkalmazott oxigénterápia mérsékelten csökkentette az arteria pulmonalis középnyomást.

Pulmonális értágítókat is régóta használunk, azonban 3-as típusú pulmonális hipertóniában nincs evidencia az adásukra. Sőt, a ventiláció/perfúzió arányra hatva kedvezőtlen is lehet a hatásuk, ha az értágulatot nem kíséri a ventiláció fokozódása. Az endotelin-receptor antagonistákat kipróbálták intersticiális tüdőbetegséghez társuló pulmonális hipertóniában, de ez nem járt előnnyel, sőt ártalmas is lehet. A foszfodiészteráz-5 gátlók nem javították a terhelhetőséget, és nem lassították a progressziót. A riociguat, egy szolubilis guanilátcikláz stimulátor intersticiális tüdőbetegséghez társuló formában fokozta a mellékhatásokat

és növelte a mortalitást⁶⁸. Az INCREASE vizsgálatban inhalált treprosinil intersticiális tüdőbetegségeknél fokozta a terhelhetőséget és gátolta a klinikai progressziót⁶⁹. Post hoc elemzésben javította a forszirozott vitálkapacitást és az exacerbáció is kevesebb volt.

Metaanalízist végeztek a COPD-hez társuló pulmonális hipertónia öt randomizált kontrollcsoportos vizsgálata és az intersticiális tüdőbetegség két randomizált kontrollcsoportos vizsgálata alapján. Foszfodiészteráz-5 gátlót, riociguatot és parenterális teprostinit alkalmaztak. Az összesített eredmény nem volt pozitív⁷⁰.

A JOBB SZÍVFÉL ELÉGTELENSÉG TERÁPIÁJA

Előre kell bocsátani, hogy a szívelégtelenség kezelésére vonatkozó nagy klinikai vizsgálatokat egyrészt a csökkent bal kamrai ejekciós frakciójú esetekre, másrészt a megtartott ejekciós frakciójú esetekre vonatkozóan végezték. Utóbbin belül nem történtek alcsoport elemzések a jobb kamrai elégtelenségre, és a pulmonális hipertónia eredetű esetekre is csak elvétve. A megtartott bal kamrai ejekciós frakciójú szívelégtelenség hemodinamikai jellemzője az, hogy a diasztolés funkciózavar miatt megnő a bal kamra töltőnyomása, ezért nem tudja elérni a kellő végdiasztolés térfogatot megfelelően alacsony végdiasztolés nyomás mellett. Ez eltér a jobb kamrai elégtelenség hemodinamikájától, különösen akkor, ha izolált jobb kamrai elégtelenség alakul ki pulmonális hipertónia miatt. Igaz, hogy ez a bal kamrára is kihatással van, de kezdetben a bal kamra még nem insuficiens. Kérdés tehát, hogy az általában a megtartott bal kamrai ejekciós frakcióra vonatkozó adatok mennyiben érvényesek a jobb kamrai elégtelenségre, különösen akkor, ha a bal kamra még nem elégtelen.

A hemodinamika befolyásolása

A jobb kamra utóterhelésének csökkentése

Ez azonos a pulmonális hipertónia csökkentésével (lásd előbb). Itt megemlítjük a riociguattal végzett haemoDYNAMIC vizsgálatot, amit

olyan pulmonális hipertóniás betegeken végeztek, akiknek már megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségük is volt⁶⁰. Ebben a vizsgálatban a jobb szívfél katéterezéssel mért nyugalmi perctérfogat javult.

A jobb kamra előterhelésének befolyásolása

Ha a jobb kamra dekompenzálódik, akkor hátrafelé elégtelenség miatt térfogatterhelés alakul ki perifériás oedemákkal. A keletkezéséhez hozzájárul a veseperfúzió csökkenése és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitása. Ennek rutin kezelése a diuretikumok alkalmazása. A klinikai tapasztalat szerint ez hasznos, azonban a diuretikumoknak a jobb kamrára kifejtett hatására vonatkozó vizsgálatot nem publikáltak még. A magas bal kamrai töltőnyomást csökkenti a venula és arteriola tágító izoszorbid-mononitrát is. Ez azonban megtartott ejekciós frakció esetén hatástalannak bizonyult⁶¹.

A jobb kamra kontraktilitásának növelése

Ez a pozitív inotrop hatást jelenti. Akut alkalmazásban a dobutamin és egyéb inotrop szerek ismertek, krónikus szívelégtelenség kezelésére pedig a digoxin. Csökkent ejekciós frakciójú, sinus ritmusban lévő betegeken észleltek pozitív hatást, de további vizsgálatok hiányában ez nem teljesen igazolt. Megtartott ejekciós frakció esetén a krónikus alkalmazást nem vizsgálták.

Pulmonális artériás hipertóniában (azaz 1-es típusú pulmonális hipertóniában) és társuló szívelégtelenségben nemrég zárult le egy vizsgálat. Adatbázis feldolgozásban hasonlították össze a digoxinnal kezelt és a nem kezelt betegcsoportot (49, illetve 70 beteg). Digoxin mellett – természetesen az egyéb befolyásoló tényezőket figyelembe véve – a kompozit végpont (össz-halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció) vonatkozásában a rizikó hányados 1,82, az össz-mortalitásra 1,92, a szívelégtelenség miatti kórházi kezelésre 1,89, a transzplantáció mentes túlélésre 20,00. Tehát a digoxin szignifikánsan rontotta a prognózist⁶².

A szívelégtelenség kompenzációs mechanizmusainak befolyásolása

Béta-blokkolók

A pulmonális hipertóniához csatlakozó jobb kamrai elváltozásokban is kimutatták a szimpatikus aktiváció túlsúlyát, így logikus lenne a béta-receptorok gátlása. Ez alapköve a megtartott bal kamrai ejekciós frakciójú szívelégtelenség terápiájának, és a hatásosságát nagyszámú vizsgálat bizonyította. Azonban egy friss metaanalízis szerint a megtartott ejekciós frakciójú bal kamrai szívelégtelenségben nincsen klinikai evidencia a pozitív hatásuk alátámasztására⁶³. Van ugyan néhány szórványos adat, miszerint a béta-blokkolók akut alkalmazása javítja a pulmonális artériás hipertóniához társuló jobb kamrai diasztolés funkciót terhelés alatt, de a krónikus használatot nem vizsgálták. A jobb kamra elégtelenségére vonatkozóan nem ismerünk vizsgálatot.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer befolyásolása

Megtartott ejekciós frakciójú bal kamrai szívelégtelenségben több vizsgálatot végeztek ACE gátlóval, illetve angiotenzin-receptor blokkolóval. A CHARM-Preserved vizsgálatban a candesartan némileg csökkentette a kórházi kezelések szükségességét. Azonban a PEP-CHF perindoprillal, illetve az I-PRESERVE irbesartannal ezt nem erősítette meg. Nem tapasztaltak kedvező hatást sem a kardiovaszkuláris hospitalizációban, sem az össz-halálozásban⁷¹.

A TOPCAT tanulmányban spironolactonnal elsődleges végpontként a kardiovaszkuláris halálozást és a szívelégtelenség miatti kórházi kezeléseket nézték. A szívelégtelenség miatti kórházi kezelések száma csökkent, azonban az egyes országok között négyszeres eltérés mutatkozott. A posthoc elemzés szerint az amerikai betegeken pozitív volt az eredmény, az orosz és a grúz betegeken nem⁷¹.

Angiotenzin-neprilizin inhibitor

A PARAGON-HF vizsgálatban megtartott bal kamrai ejekciós frakciójú betegeken a sacubi-

tril/valsartan kombinációt a valsartannal hasonlították össze. Elsődleges végpont a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és/vagy a halálozás csökkenése volt, melyben nem volt különbség. 12 alcsoport elemzés történt, és eszerint lehetséges a terápiás haszon nőknél és az alsó, 45–57% közötti ejekciós frakciójú tartományban⁷².

Szívelégtelenségre ható egyéb gyógyszerek *SGLT-2 gátlók*

A PRESERVED-HF vizsgálatban az empagliflozin csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben a diabétesztől függetlenül mérsékelte a tüneteket és javította a fizikai terhelhetőséget. Az EMPEROR-Preserved vizsgálatban pedig javította a kompozit végpontot, elsősorban a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések kisebb száma miatt. Tüdőbetegség miatti szekunder szívelégtelenség nem fordult elő⁷³.

Ivabradin

Csökkent ejekciós frakció mellett a szívfrekvencia csökkentése kedvezőnek bizonyult. Megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségben a magasabb szívfrekvencia az alacsonyabbhoz képest prognosztikailag kedvezőtlen⁷⁴. Ennek alapján azt lehet gondolni, hogy a szívfrekvencia csökkentése ivabradinnal kedvező hatású. Az EDIFY vizsgálatban ezt a kérdést megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség esetén elemezték. Az ivabradin nem javította az echo-Doppler E/e arányt, nem nőtt a 6 perces járástávolság és nem csökkent a plazma NT-proBNP szintje⁷⁵. Egy COPD eredetű cor pulmonalis betegeken végzett másik vizsgálatban 18 betegnél 6 hónapos követéssel a sinus frekvencia átlag 98-ról 77-re csökkenése mellett a jobb kamra verőtérfogata 56,7 ml/ütésről 75,2 ml/ütésre nőtt, a pangási index 25,9-ről 19,4 Hgmm-re csökkent, a Borg-skálával mért dyspnoe 5,2-ről 1,4-re csökkent és a 6 perces járástávolság 252 méterről 377 méterre nőtt⁷⁶.

Vas karboximaltóz

A vashiány kedvezőtlen szívelégtelenségben. Csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben

igazolták, hogy a megszüntetése intravénás vas karboximaltózzal kedvező hatású. Egy retrospektív elemzésben megtartott ejekciós frakció mellett szignifikánsan javította mind a bal, mind a jobb kamra szisztolés funkcióját⁷⁷.

Molekuláris patomechanizmusok befolyásolása

Nagy számú preklinikai vizsgálatban próbálkoznak a myocardium metabolizmus befolyásolásával, továbbá a gyulladás és az oxidatív stressz csökkentésével. Egyik út lehet a zsírsav-oxidáció részleges gátlása, ugyanis ekkor csökken a myocardium anyagcsere oxigén igénye. Ilyen hatású a antianginás szerként alkalmazott trimetazidin. A DoPING-HfPEF egy randomizált, keresztezett vizsgálat, melyben megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségben hasonlították össze a trimetazidint placebóval 24 betegen. A 6 perces járástávolság nem nőtt, az NT-proBNP szint nem csökkent, az életminőség és az echokardiográfiával mért diasztolés funkció nem javult. A terhelés során mért pulmonális kapilláris nyomás nem csökkent. MRI-vel nézték a foszfokreatinin/ATP arányt mint a myocardium energia állapotának paraméterét: ez sem javult⁷⁸. A beteganyag azonban vegyes etiológiájú volt.

Ischaemiás eredetű szívelégtelenségre vonatkozóan vannak kedvező eredmények. Történt vizsgálat nem ischaemiás eredetűben is, sőt a randomizált vizsgálatok metaanalízisére is volt mód. Eszerint a trimetazidin 310 beteg eredményei alapján növelte a 6 perces járástávolságot, javította a bal kamrai ejekciós frakciót, és csökkentette a végszisztolés és végdiasztolés bal kamra térfogatot. Azonban a betegek a bal kamrai ejekciós frakció szempontjából heterogének voltak, az etiológiában dominált a hipertrófiás és a dilatatív kardiomiopátia, továbbá a kimondottan pulmonális hipertóniához kapcsolt eseteket nem nézték⁷⁹.

IRÁNYELVEK

Kimondottan a cor pulmonale mellett kialakult szívelégtelenség kezelésére vonatkozóan

nincs irányelv, ahogyan nem tudunk ilyenről a pulmonális hipertónia okozta vagy az izolált jobb kamrai szívelégtelenség esetén sem. Az irányelvek a megtartott ejekciós frakciójú bal kamrai vegyes szívelégtelenségre vonatkoznak.

Az ACC/AHA/HFSA 2022. évi irányelve szerint ennek terápiája az alapbetegség kezelése, SGLT-2 gátlás és pangáskor diuretikum. Egyes esetekben elfogadja az angiotenzin-receptor blokkoló, a mineralokortikoid-antagonista és az angiotenzin-receptor neprilizin-inhibitor alkalmazását⁸⁰. A European Society of Cardiology 2021. évi irányelvének 2023. évi frissítése szerint az elfogadott terápia az alapbetegség kezelése, SGLT-2 gátló és ha pangás van, akkor diuretikum⁸¹. Mindössze ennyi! Mármost amire evidencia van.

ÖSSZEFOGLALÁS

A közlemény áttekinti szemléletünk változását a cor pulmonalétól a harmadik típusú pulmonális hipertóniáig. Mai elképzelésünk középpontjában a pulmonális hipertónia áll. Ismerteti ennek jelenlegi osztályozását, diagnosztikáját és körmechanizmusait. A prekapilláris hipertónia különböző patomechanizmusokkal vezet a jobb kamra túlterheléséhez, hemodinamikai elváltozásaihoz, majd elégtelenségéhez. A harmadik típusú pulmonális hipertónia jelenlegi terápiás lehetőségei szerények. A jobb kamra elégtelenség terápiájára vonatkozóan pedig kevés a vizsgálat – jelenlegi kezelése azonos a megtartott ejekciós frakciójú bal kamrai szív-élegtelenség kezelésével. ■

IRODALOM

1. Traube L. in: Die Symptome der Krankheiten des Respirations- und Circulations-Apparats. Berlin, 1867.
2. Kountz WB, Alexander HL, Prinzmetal M. The heart in emphysema. *Am Heart J* 1936; 11: 163-172.
3. Griggs DE, Coggin CB, Evans N. Right ventricular hypertrophy and congestive failure in chronic pulmonary disease. *Am Heart J* 1939; 17: 681-690.
4. Expert Committee. Chronic cor pulmonale. *Circulation* 1963; 27: 594-615.
5. Gottsegen Gy. A légzés betegségei. Medicina Könyvkiadó, 1966.
6. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43: 3618-3731.
7. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-194.
8. Vizza CD, Hoeper MM, et al. Pulmonary hypertension in patients with COPD. *Chest* 2021; 160: 678-689.
9. Cottin V, Pavac J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105-111.
10. Euler US, Liljestrand G. Observation on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Phys Scand* 1946; 12: 301-319.
11. Cournand A. Some aspects of the pulmonary circulation in normal man and in chronic cardiopulmonary diseases. *Circulation* 1950; 11: 641-657.
12. Westcott RN, Fowler NO, Scott RC, et al. Anoxia and human pulmonary vascular resistance. *J Clin Invest* 1951; 30: 957-970.
13. Wilson RH, Hoseth W, Dempsey ME. The effects of breathing 99,6% oxygen on pulmonary vascular resistance and cardiac output in patients with pulmonary emphysema and chronic hypoxia. *Ann Intern Med* 1955; 42: 629-637.
14. Chai T, Qiu C, Xian Z, et al. A narrative review of research advances in hypoxic pulmonary hypertension. *Ann Transl Med* 2022; 10(4): 230.
15. Bignon J, Khoury F, Even P, et al. Morphometric study in chronic obstructive bronchopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 669-695.
16. Wright JL, Lawson L, Paré PD, et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 702-707.
17. Magee F, Wright JL, Wiggs BR, et al. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43: 183-189.
18. Peinado VI, Barberá JA, Ramírez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; 274(6): 908-913.
19. Carlsen J, Andersen KH, Boesgaard S, et al. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 347-354.
20. Bunel V, Guyard A, Dauriat G, et al. Pulmonary arterial histologic lesions in patients with COPD with severe pulmonary hypertension. *Chest* 2019; 156: 33-44.
21. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clerland CA, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *NEJM* 1991; 324: 1539-1547.
22. Peinado VI, Barberá JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular artery of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-1611.
23. Amabile N, Heiss C, Real WM, et al. Circulating endothelial particle levels predict hemodynamic severity

- of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1268-1275.
24. Gaiad A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *NEJM* 1995; 333: 214-221.
 25. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1925-1932.
 26. Gaiad A, Yanagisawa M, Langkleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *NEJM* 1993; 328: 1732-1739.
 27. Chaouat A, Savaler L, Chouaid C, et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 136: 678-687.
 28. Yang D, Wang L, Jiang P, et al. Correlation between hs-CRP, IL-6, IL-10, ET-1, and chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary hypertension. *J Healthcare Engineer* 2022; Article ID 3247807:1-9.
 29. Baykal H, Bulcun. Relationship of clinical parameters and inflammation markers with pulmonary hypertension in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Sağlık Bilimlerinde Değer* 2022; 12: 6-14.
 30. Shivprasad S, Pradhakar KS, Priti M, et al. To study association between the levels of oxidative stress markers and pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease at a tertiary care hospital. *Eur J Mol Clin Med* 2022; 9: 5782-5788.
 31. Szám I. Cor pulmonale chronicum. Akadémiai Kiadó 1975.
 32. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, et al. Anatomy, function, and dysfunction of the right ventricle. *JACC* 2019; 73: 1463-1482.
 33. Naeije R. The overloaded right heart and ventricular interdependence. *Cardiovasc Res* 2017; 113: 1474-1485.
 34. Endersz F. A cor pulmonale chronicum. In: *Az orvostudomány aktuális problémái 1971/1*. pp.107-142. Medicina Könyvkiadó 1971.
 35. Nordegraaf AV, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *JACC* 2017; 69: 236-243.
 36. Gómez A, Bialostozky D, Zajarias A, et al. Right ventricular ischaemia in patients with primary pulmonary hypertension. *JACC* 2001; 38: 1137-1142.
 37. van Wolferen SA, Marcus JT, Westerhof N, et al. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008; 29: 120-127.
 38. Agrawal V, Lahm T, Hansmann G, et al. Molecular mechanisms of right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension: focus on the coronary vasculature, sex hormones, and glucose/lipid metabolism. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020; 10: 1522-1540.
 39. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 2004; 110: 1308-1312.
 40. Morrell NW, Danilov SM, Satyan KB, et al. Right ventricular angiotensin converting enzyme activity and expression in increased during hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 393-403.
 41. de Man FS, Tu L, Handoko ML, et al. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 780-789.
 42. Bishop SP, Altschuld RA. Increased glycolytic metabolism in cardiac hypertrophy and congestive failure. *Am J Physiol* 1970; 218: 153-159.
 43. Lundgrin EL, Sharp J, et al. Fasting 2-deoxy-2 [¹⁸F] fluoro-D-glucose positron emission tomography to detect metabolic changes in pulmonary arterial hypertension hearts over 1 year. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 1-9.
 44. Nagaya N, Goto Y, Satoh T, et al. Impaired regional fatty acid uptake and systolic dysfunction in hypertrophied right ventricle. *J Nuclear Med* 1998; 39: 1676-1680.
 45. Brittain EL, Talati M, Fessel JP, et al. Fatty acid metabolic defects and right ventricular lipotoxicity in human pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2016; 133: 1936-1944.
 46. Piao L, Marsboom G, Archer SL. Mitochondrial metabolic adaptation in right ventricular hypertrophy and failure. *J Mol Med* 2010; 88: 1011-1020.
 47. Bogaard HJ, Abe K, Nordegraaf AV, et al. The right ventricle under pressure. *Chest* 2009; 135: 794-804.
 48. Dewachter L, Dewachter C. Inflammation in right ventricular failure: Does it matter? *Front Physiol* 2018; 9(Article 1056): 1-16.
 49. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of „overspill” of inflammatory mediators from the lungs? Review of evidence. *Thorax* 2010; 65: 930-936
 50. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Med* 2019; 25: 1822-1832.
 51. Alter P, Watz H, et al. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling. *Respir Med* 2018; 137: 14-22.
 52. Naeije R, Vanderpool R, Peacock A, et al. The right heart-pulmonary circulation unit. *Physiopathology. Heart Fail Clin* 2018; 14: 237-245.
 53. Del Rio-Pertuz G, Nugent K, Argueta-Sosa E. Right heart catheterization in clinical practice: a review of basic physiology and important issues relevant to interpretation. *Am J Cardiovasc Dis* 2023; 13: 122-137.
 54. Truong U, Meinel K, Haddad F, et al. Update on non-invasive imaging of right ventricle dysfunction in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020; 10: 1604-1624.
 55. Nordegraaf AV, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801900: 1-13.
 56. Docherty KF, Lam CSP, Rakisheva A, et al. Heart failure diagnosis in the general community – Who, how and when? A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart Fail* 2023; 25: 1185-1198.
 57. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. Disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in the right ventricular failure. *Circulation Res* 2014; 115: 176-188.
 58. Samson R, Jaiswal A, Ennezat PV, et al. Clinical phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002477:1-15.

59. Lopez-Candales A, Asif T, Sawalha K, et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: A complex conundrum simply not limited to diastolic dysfunction. *Cardiovasc Ther* 2023; Article ID 1552826: 1-18.
60. Dachs TM, Duca F, Rettl R, et al. Riociguat in pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: the haemoDYNAMIC trial. *Eur Heart J* 2022; 43: 3402-3413.
61. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *NEJM* 2015; 373: 2314-2324.
62. Chang KY, Giorgio K, Schmitz K, et al. Effect of chronic digoxin use on mortality and heart failure hospitalization in pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc* 2023; 12: e027559
63. Wu M, Ni D, Huang L, et al. Association between the beta-blockers, calcium channel blockers, all-cause mortality and length of hospitalization in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol* 2023; 46: 845-852.
64. Samaranayke CB, Kempny A, Naeije R, et al. Beta-blockade improves right ventricular diastolic function in exercising pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61: 2300144: 1-4.
65. Inanmpudi C, Silverman D, Simon MA, et al. Pulmonary hypertension in the context of heart failure with preserved ejection fraction. *Chest* 2021; 160: 2232-2246.
66. Bernardo RJ, Haddad F, Couture EJ, et al. Mechanics of right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020; 10: 1580-1603.
67. Houston BA, Brittain EL, Tedford RJ. Right ventricular failure. *NEJM* 2023; 388: 1111-1125.
68. Nathan SD. Progress in the treatment of pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208: 238-246.
69. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, et al. Long-term inhaled treprostinil for pulmonary hypertension due to interstitial lung disease: INCREASE open-label extension study. *Eur Respir J* 2023; 61: 2202414: 1-12.
70. Singh N, Dorfmueller P, Shlobin OA, et al. Group 3 pulmonary hypertension: From bench to bedside. *Circulation Res* 2022; 130: 1404-1422.
71. Maryniak A, Maisuradze N, Ahmed R, et al. Heart failure with preserved ejection fraction update: A review of clinical trials and new therapeutic considerations. *Cardiol J* 2022; 29: 670-679.
72. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *NEJM* 2019; 381: 1609-1620.
73. Filippatos G, Butler J, et al. Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection failure and without diabetes. *Circulation* 2022; 146(9): 676-686.
74. Sartipy U, Savarese G, Dahlström U, et al. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 471-479.
75. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1495-1503.
76. Rossi R, Coppi F, Sgura FA, et al. Effects of ivabradine on right ventricular systolic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *Am J Cardiol* 2023; 207: 179-183.
77. López-Vilella R, Martin PA, et al. Impact of intravenous ferric carboxymaltose on heart failure with preserved and reduced ejection failure. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 133-145.
78. Van De Bovenkamp AA, Bakermans AJ, Geurkink KJT, et al. Trimetazidine in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized, double-blind cross-over trial. *ESC Heart Fail* 2023; 10(5): 2998-3010.
79. Zhao C, Jin C, He X, et al. The efficacy of trimetazidine in non-ischemic heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Cardiovasc Med* 2021; 22: 1451-1459.
80. 2022 ACC/AHA/HFSA guideline for the management of heart failure. *J Cardiac Fail* 2022; 28: e1-e139.
81. 2023 Focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023; 44: 3627-3639.