



Plicní arteriální hypertenze

Pavel Jansa, David Ambrož, Pavel Poláček, Jana Marešová, Michael Aschermann, Aleš Linhart

Centrum pro plicní hypertenzi, 2. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Jansa P, Ambrož D, Poláček P, et al. **Plicní arteriální hypertenze.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):455–461.

Plicní hypertenze představuje heterogenní skupinu chorob charakterizovaných zvýšením středního tlaku v plicnici. Klinická klasifikace rozeznává plicní arteriální hypertenzi, plicní hypertenzi při srdečních onemocněních, plicní hypertenzi při respiračních onemocněních, chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi a plicní hypertenzi z jiných příčin. Plicní arteriální hypertenze (PAH) je primární onemocnění plicních arteriol, které vzniká buď z neznámé příčiny (idiopatická, případně familiární PAH), nebo je jeho vznik asociován se známou vyvolávající příčinou (systémová onemocnění pojiva, jaterní onemocnění, vrozené zkratové srdeční vady, HIV infekce, abúzus některých anorektik).

Základním vyšetřením sloužícím k detekci PAH je echokardiografie s dopplerovským vyšetřením. Nemocné se zvýšeným rizikem vzniku PAH je nutno pravidelně echokardiograficky vyšetřovat. Definitivní diagnózu je však nutno stanovit při pravostranné srdeční katetrizaci. Velkým problémem zůstává pozdní diagnóza PAH. Příčinou je zejména nespecifická a pozdě se manifestující symptomatologie.

Cílem terapeutické intervence u PAH je ovlivnění základních patofyziologických mechanismů (vasokonstrikce, remodelace a trombóza). O způsobu medikamentózní léčby rozhoduje test akutní plicní vasodilatace. Pouze nemocní s pozitivním testem jsou indikováni k léčbě vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů. Tato terapie se spolu s antikoagulační léčbou a léčbou srdečního selhání označuje jako léčba konvenční. V případě negativního testu je vedle chronické antikoagulační léčby indikována tzv. specifická medikamentózní léčba (prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5). V případě vyčerpání možností farmakoterapie připadá v úvahu atriální septostomie a transplantace plic.

Klíčová slova: Plicní arteriální hypertenze – Prostanoidy – Antagonisté endotelinových receptorů – Inhibitory fosfodiesterázy 5

Jansa P, Ambrož D, Poláček P, et al. **Pulmonary arterial hypertension.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):455–461.

Pulmonary hypertension is a heterogeneous group of diseases characterized by increased mean pulmonary artery pressure. Clinical classification distinguishes pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension associated with left-heart disease, pulmonary hypertension associated with lung disease and/or hypoxemia, chronic thromboembolic pulmonary hypertension and/or embolic disease, and miscellaneous. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is the primary disease involving the lung arterioles and occurring either from unknown causes (idiopathic or, possibly, familial PAH), or its development is associated with a known causative factor connective tissue diseases, liver disease, congenital shunts between the systemic and pulmonary circulations, HIV infection, abuse of some anorectics. The principal diagnostic method in PAH is echocardiography with Doppler. Patients at increased risk for developing PAH should have regular echocardiographic examination. However, the definitive diagnosis can only be established by right-heart catheterization. Late diagnosis of PAH continues to be a clinical challenge, with the reason being mainly non-specific symptoms presenting late.

The goal of therapeutic intervention in PAH is to modulate the underlying pathophysiological mechanisms (vasoconstriction, remodeling, and thrombosis). The choice of drug therapy is made on the basis of acute pulmonary vasodilator testing. Only patients testing positive are scheduled for therapy with high-dose calcium-channel blockers. This therapy, combined with anticoagulation therapy and treatment of heart failure, is referred to as conventional therapy. Those testing negative are indicated for so-called specific drug therapy (prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors) in addition to chronic anticoagulation therapy. Once the drug therapy options have failed, atrial septostomy and lung transplantation are to be considered.

Key words: Pulmonary arterial hypertension – Prostanoids – Endothelin receptor antagonists – Phosphodiesterase 5 inhibitors

Adresa: MUDr. Pavel Jansa, Centrum pro plicní hypertenzi, 2. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 2, 128 02 Praha 2, Česká republika, e-mail: jansapavel@yahoo.com

Podpořeno grantem VZ MŠMT č. 0021620817.

Úvod a klasifikace

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je primární onemocnění plicních arteriol, které je hemodynamicky charakterizováno vzestupem středního tlaku v plicnici nad 25 mm Hg v klidu a 30 mm Hg při zátěži; normálním tlakem v zaklínění a plicní cévní rezistencí nad 3 W.j. (Woodovy jednotky). PAH bez léčby rychle progreduje a postupně vede k pravostrannému srdečnímu selhání a k smrti.

První případ PAH (dříve označované jako primární plicní hypertenze) popsal v roce 1891 Romberg. Termín primární plicní hypertenze zavedl v roce 1951 David Dresdale. Do stejného období se datují snahy o léčebné ovlivnění plicní hypertenze krátkodobým podáním vasodilatancí bez výraznějšího dlouhodobého úspěchu. Posléze se stala určitou nadějí pro nemocné s PAH transplantace plic nebo srdce a plic, bohužel se značně nepříznivými výsledky. Zásadní změnu přineslo až zavedení specifické medikamentózní léčby v devadesátých letech 20. století.

Zvýšený zájem o plicní hypertenzi vedl ke vzniku nových klasifikačních schémat. Vedle klasické *patofyziologické klasifikace* rozdělující plicní hypertenzi na prekapilární (zvýšený tlak v plicnici, normální v zaklínění), postkapilární (zvýšený tlak v plicnici i v zaklínění) a hyperkinetickou (při vysokém minutovém výdeji) (viz *tabulka 1*) se dnes chronická plicní hypertenze dělí podle *klinické Benátské klasifikace* do pěti kategorií: na PAH, plicní hypertenzi při srdečních onemocněních, plicní hypertenzi při respiračních onemocněních, plicní hypertenzi při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci a plicní hypertenzi z jiných příčin (tabulku klinické Benátské klasifikace neuvádíme, je součástí článku MUDr. D. Ambrože v tomto čísle *Cor et Vasa*).^(1,2) Do skupiny PAH je řazena především idiopatická a familiární PAH a dále řada stavů, v jejichž patogenezi se pravděpodobně uplatňují podobné patofyziologické mechanismy, které jsou obdobným způsobem ovlivnitelné farmakoterapií (asociovaná PAH). Zvláštní skupinu PAH představuje plicní venookluzivní nemoc a plicní kapilární hemangiomatóza.

Podle stupně závažnosti rozlišujeme plicní hypertenzi lehkou, středně těžkou a těžkou (viz *tabulka 2*).

Patofyziologie, epidemiologie a prognóza

Idiopatická a familiární PAH představuje zhruba 43 % populace PAH. Její minimální prevalence v dospělé evropské

Tabulka 1 Klasická (patofyziologická) klasifikace plicní hypertenze

	PAP	PCWP	Transpulmální tlakový gradient
Prekapilární	> 25 mm Hg	< 15 mm Hg	> 10 mm Hg
Postkapilární	> 25 mm Hg	> 15 mm Hg	< 10 mm Hg
Hyperkinetická	> 25 mm Hg	< 15 mm Hg	> 10 mm Hg

PAP – střední tlak v plicnici, PCWP – plicní kapilární tlak v zaklínění

Tabulka 2 Stupně závažnosti plicní hypertenze

	Střední tlak v plicnici (mm Hg)	Systolický tlak v plicnici (mm Hg)
Lehká	26–35	36–45
Středně těžká	36–45	46–60
Těžká	> 45	> 60

populaci se odhaduje nejméně na 15 případů na milion dospělých obyvatel. Idiopatická PAH se v populaci vyskytuje s roční incidencí 2–5 případů, častěji jsou postiženy ženy. Familiární forma tvoří 6–10 % případů PAH. Vývoj v genetickém mapování genů pro dědičná onemocnění v devadesátých letech minulého století umožnil systematické hledání genů zodpovědných za výskyt PAH. Analýza v genomovém regionu na chromosomu 2q31–32 prokázala mutace v genu *BMPR2* (Bone Morphogenetic Protein Receptor 2), který patří do rodiny receptorů pro TGF- β (Transforming Growth Factor- β).⁽³⁾ U zdravých jedinců BMP inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu buněk hladkého svalstva ve stěně plicních arteriol a na buňky endoteliální má účinek antiapoptotický. U nemocných s PAH má BMP na buňky hladkého svalstva účinek proliferativní a proapoptotický účinek je zesílen. Antiapoptotický účinek na buňky endoteliální se mění rovněž v proapoptotický. V případě familiárního výskytu PAH, kde je mutace v genu *BMPR2* přítomna asi u 60 % nemocných, jde o onemocnění přenášené autosomálně dominantně s variabilní penetrancí (jen 10–20 % nositelů mutace má projevy onemocnění) a expresivitou. Zdá se, že je přítomna tzv. genetická anticipace, kdy u každé následující postižené generace nastává postižení dříve a/nebo je klinicky závažnější. U idiopatické PAH může být přítomna mutace *BMPR2* přibližně u 10–20 % pacientů a v tomto případě jde pravděpodobně o nové mutace, které mohou být ale dále předány potomkům.

Další autosomálně dědičnou chorobou, která může vést k rozvoji PAH, je *hemoragická hereditární telangiektázie* (morbus Rendu-Osler-Weber typ 2). U těchto nemocných byla identifikována mutace v genu *ALK1* (activin receptor-like kinase 1).⁽⁴⁾

PAH při *abúzu některých léků a toxických látek* (některá anorektika, amfetamin, metamfetamin, kokain) pravděpodobně souvisí s interakcí s nitrobuněčným transportem serotoninu, případně dopaminu a noradrenalinu. Elevace tlaků v plicnici může být patrna již po 3–4 týdnech užívání anorektik; k rozvoji PAH je však třeba zpravidla více než šesti měsíců.⁽⁵⁾

PAH u nemocných se *systémovými onemocněními pojiva* představuje přibližně 15–20 % případů PAH v dospělé populaci. Systémová sklerodermie, zejména její varianta CREST, je nejčastější příčinou PAH mezi systémovými onemocněními. Prevalence PAH u nemocných se systémovou sklerodermií kolísá nejčastěji mezi 7–12 %.⁽⁶⁾ U systémového lupus erythematoses je plicní hypertenze přítomna u 5–10 % pacientů. Vzácněji se PAH vyskytuje u revma-

toidní artritidy, dermatomyositidy, polymyositidy a Sjögrenova syndromu. Histologický obraz u PAH při systémových onemocněních pojiva se zásadně neliší od obrazu u idiopatické PAH. Nicméně pozitivita autoprotilátek, infiltrace cévních lézí zánětlivými elementy a depozita komplementu ve stěně plicních cév mohou poukazovat na roli zánětu v patofyziologii PAH.

PAH asociovaná s vrozenými zkratovými srdečními vadami souvisí s recirkulací a vzniká prakticky vždy u truncus arteriosus; u 50 % nemocných s velkým defektem septa komor (průměr defektu nad 1 cm) a u 10 % pacientů s velkým defektem septa síní (průměr defektu nad 2 cm), častěji u defektu typu sinus venosus.⁽⁷⁾

U *PAH při jaterních onemocněních* může být jedním z klíčových mechanismů přestup vasoaktivních mediátorů (např. serotonin produkovaný enterochromafinními buňkami ve střevě) z portální do plicní cirkulace při otevřených porto-systémových zkratech. PAH se vyskytuje u 1–6 % nemocných s portální hypertenzí. Riziko vzniku PAH roste s délkou trvání portální hypertenze. U závažnější plicní hypertenze (zvláště pokud je střední tlak v plicnici vyšší než 35 mm Hg) je kontraindikována případná transplantace jater.

PAH asociovaná s HIV infekcí se vyskytuje asi u 0,5 % infikovaných nemocných. V patofyziologii se předpokládá působení cytokinů, růstových faktorů a endotelinu. V aktivaci zánětlivých mechanismů hrají zřejmě zásadní roli některé proteiny viru HIV (virové proteiny Tat, Nef).

Plicní venookluzivní nemoc a plicní kapilární hemangiomatóza, které jsou charakterizovány plicní okluzivní venopatií a mikrovaskulopatií, se vyskytují raritně. V histologickém obraze jsou přítomny typické hypertenzní změny na cévách (hypertrofie medie, fibróza intimy, plexiformní léze), ale zároveň i nálezy charakteristické pro postkapilární plicní hypertenzi (plicní edém, dilatace lymfatických cév). Klinicky nejsou tyto klinické jednotky odlišitelné od idiopatické PAH. Léčba prostacyklinem však v těchto případech, na rozdíl od jiných případů PAH, vede k rychlému rozvoji plicního edému.

Zásadní údaje o *prognóze* idiopatické PAH pocházejí z amerického registru NIH.⁽⁸⁾ V letech 1981–1985 bylo do registru zařazeno celkem 194 nemocných. Jejich osud byl sledován do roku 1988. K dispozici nebyla specifická léčba, nemocní dostávali pouze diuretika a kyslík. Jeden rok přežilo 68 %, dva roky 48 % a tři roky 34 % nemocných. Medián přežití byl 2,8 roku. Medián přežití u neléčené PAH při systémové sklerodermii se pohybuje kolem 12 měsíců. Podobně nepříznivou prognózu má PAH asociovaná s HIV infekcí. Naopak, lepší prognózu než u idiopatické PAH pozorujeme u nemocných s PAH asociovanou s vrozenou srdeční vadou.

K závažným prediktorům prognózy patří tíže symptomů (klasifikované podle modifikované klasifikace NYHA), funkční zdatnost hodnocená testem šestiminutovou chůzí a hemodynamické parametry. Podle registru NIH byl medián přežití nemocných ve funkčním stadiu NYHA I a II zhruba šest let, zatímco u nemocných ve funkčním stadiu NYHA III 2,5 roku, a ve funkčním stadiu NYHA IV 6 mě-

síců. Vzdálenost pod 380 m dosažená při testu šestiminutovou chůzí při specifické léčbě je spojena s horší prognózou. Z hemodynamických parametrů je s prognózou nejtěsněji svázán tlak v pravé síni, střední tlak v plicnici a srdeční index. Horší prognózu mají nemocní s vyšší hodnotou tzv. biomarkerů: s vyšší koncentrací kyseliny močové, s pozitivním troponinem, s vyšší koncentrací natriuretických peptidů.

Klinický obraz a diagnostika

Příznaky plicní hypertenze jsou typicky nespecifické a pozdě se manifestující. Lze je rozdělit podle modifikované klasifikace NYHA (u onemocnění plicní cirkulace je někdy označována jako WHO klasifikace) na čtyři stupně (viz *tabulka 3*). Závažnost symptomů významně koreluje s prognózou.

Nejčastějším symptomem je postupně progredující námahová dušnost a únavnost (viz *tabulka 4*). Dušnost souvisí zřejmě s drážděním periferních chemoreceptorů při hypoxemii a s drážděním „stretch“ receptorů v plicních cévách. Podkladem únavnosti je zhoršení transportu kyslíku k periferním tkáním při nízkém srdečním výdeji. Na těchto symptomech se ale může rovněž podílet hypokalemie a další pokles srdečního výdeje při diuretické léčbě. Rovněž zmatenost a dezorientace při chronické hypoperfuzi mozku je následkem nízkého srdečního výdeje. Anginózní bolesti na hrudi jsou důsledkem ischemie pravé komory, synkopy a presynkopy projevem nízkého srdečního výdeje. Mezi vzácnější projevy onemocnění patří chrapot způsobený útlakem levého vratného nervu dilatovaným kmenem plicnice, kašel a hemoptýza.

Při *fyzikálním vyšetření* souvisí manifestace jednotlivých nálezů s pokročilostí onemocnění. Často bývá tendence k hypotenzi, tachykardii, akcentaci druhé srdeční ozvy nad plicnicí, přítomnosti čtvrté ozvy a cvalového rytmu. Třetí ozva bývá přítomna v pokročilých stádiích onemocnění. Může být slyšitelný šelest trikuspidální a pulmonální regurgitace. U většiny nemocných je zvýšená náplň krčních žil a hmatná systolická pulsace v prekordiu a v epigastriu při hypertrofii pravé komory. Pravostranné srdeční selhání bývá provázeno cyanózou, fluidothoraxem, hepatomegalií (venostatický tumor jater), ascitem a otoky dolních končetin. U ležícího pacienta bývá charakteristické prosáknutí sakrální oblasti i za nepřítomnosti otoků dolních končetin.

Tabulka 3 Modifikovaná funkční klasifikace NYHA u nemocných s plicní arteriální hypertenzí

- | | |
|-----|--|
| I | V klidu, při běžné i větší fyzické aktivitě bez dušnosti, únavy, bolesti na hrudi, synkopy |
| II | Při větší fyzické aktivitě dušnost, únava, bolesti na hrudi, synkopy |
| III | Při běžné fyzické aktivitě dušnost, únava, bolesti na hrudi, synkopy |
| IV | Známky pravostranného srdečního selhání, v klidu dušnost, únava, bolesti na hrudi, synkopy |

Tabulka 4 Symptomy plicní arteriální hypertenze

Symptom	Četnost výskytu při stanovení diagnózy
Dušnost	98 %
Únavnost	73 %
Bolesti na hrudi	47 %
Synkopy	41 %

Diagnostika

Cílem prováděných vyšetření je průkaz nebo vyloučení plicní hypertenze u pacienta s podezřelými symptomy, stanovení její závažnosti a pečlivé odlišení jiných typů chronické prekapilární plicní hypertenze. Pozdní diagnóza PAH, způsobená především nespecifickou a pozdě přicházející symptomatologií, je i v zemích s bohatou tradicí péče o nemocné s touto chorobou stále smutnou realitou. Ve Francii byly v letech 2002–2003 v národním registru PAH soustředěny údaje o 674 nemocných ze 17 center. Celkem 75 % nemocných bylo diagnostikováno v klinickém stadiu NYHA III a IV, průměrný střední tlak v plicnici činil 55 mm Hg. Ve švýcarském retrospektivním registru bylo ve funkčním stadiu NYHA III a IV 79 % nemocných. Sami jsme v roce 2007 stanovili na našem pracovišti diagnózu PAH u 98 nemocných. V tomto souboru bylo 80,1 % diagnostikováno v klinickém stadiu NYHA III a IV. Konečně v USA byly v registru REVEAL do dubna 2008 získány údaje o téměř 3 000 nemocných s PAH. Prodleva mezi prvními symptomy, které jsou u PAH typicky nespecifické (dušnost, únavnost, nevykonnost), a první návštěvou lékaře činila průměrně dva měsíce. První podezření na PAH bylo většinou vysloveno zhruba šest měsíců po nástupu prvních příznaků. Diagnostická pravostranná srdeční katetrizace byla provedena v průměru až 14 měsíců po nástupu symptomatologie.

Velká pozornost je proto věnována systematickému screeningu definovaných populací s vyšším rizikem vzniku PAH.

Klíčovým vyšetřením v detekci plicní hypertenze je *echokardiografie*.⁽⁹⁾ Vedle základní diferenciativní diagnostiky umožňuje zhodnotit velikost, tvar a funkci pravé komory. Pro odhad stupně plicní hypertenze je nezbytné dopplerovské echokardiografické vyšetření. Systolický tlak v plicnici lze odhadnout z vrcholového gradientu trikuspidální regurgitace po přičtení tlaku v pravé síni. Za hranici normotenze v plicnici jsou u mladších jedinců považovány hodnoty 35 mm Hg, u starších osob 40 mm Hg. Přítomnost perikardiálního výpotku u PAH je považována za významný nepříznivý prognostický ukazatel. *Echokardiografický screening plicní hypertenze* je indikován u nemocných se systémovou sklerodermií každý rok, u ostatních systémových onemocnění pojiva a HIV infekce v případě manifestace symptomů podezřelých z plicní hypertenze. U prvotních příbuzných nemocných s PAH má být echokardiografické vyšetření prováděno v intervalu 3–5 let,

u nemocných s jaterním onemocněním vždy před plánovanou transplantací jater (viz *tabulka 5*).

Přítomnost EKG známek hypertrofie pravé komory je nálezem pro plicní hypertenzi specifickým, ale málo senzitivním. Dále může být na EKG přítomna blokáda pravého Tawarova raménka, denivelace úseku ST, abnormality vlny T a P.

Na RTG snímku hrudníku bývá přítomna dilatace kmenů plicnice a náhlé zúžení cév na hranici lalokových a segmentárních tepen. Důsledkem spasmu periferních plicních cév je zvýšení transparence periferie plicních polí.

Ventilační a perfuzní scintigrafie plic a CT angiografie plic umožňuje odlišit chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi.

Magnetická rezonance dovoluje posuzovat nejen morfolocké, ale i funkční parametry plicního oběhu.

Funkční vyšetření plic je zásadní k odlišení podílu onemocnění dýchacích cest nebo plicního intersticia na rozvoji plicní hypertenze. U nemocných s idiopatickou PAH může být redukována vitální kapacita zhruba na 80 % náležitých hodnot a difuzní kapacita pro CO asi na 60–80 % náležitých hodnot. Izolovaná redukce difuzní kapacity pro CO bez proporcionální redukce plicních objemů je nálezem značně charakteristickým pro PAH.

Polysomnografie by měla být provedena u pacientů s podezřením na syndrom obstrukční spánkové apnoe (oběžní nemocní s excesivní denní spavostí a nočním chrápáním).

Základní *laboratorní vyšetření* při podezření na PAH zahrnují vyšetření autoprotilátek, sérologické vyšetření (HIV, hepatitidy) a vyšetření jaterních testů k vyloučení možných příčin PAH.

Test šestiminutovou chůzí je nejjednodušší, levný a snadno opakovatelný *zátěžový test*. Je hlavním cílovým ukazatelem většiny dosud provedených randomizovaných klinických studií se specifickou léčbou PAH. Ergometrie ani spiroergometrie nepatří k rutinním zátěžovým testům u nemocných s PAH.

Plicní biopsie bývá indikována zcela výjimečně, pouze při diagnostických rozpacích k vyloučení vaskulitidy nebo intersticiálního plicního procesu jako příčiny plicní hypertenze.

Definitivní diagnóza PAH musí být potvrzena *pravostrannou srdeční katetrizací*, při níž lze přesně kvantifikovat

Tabulka 5 Indikace echokardiografického screeningu plicní arteriální hypertenze

Indikace	Frekvence ECHO vyšetření
Systémová sklerodermie	Každý rok
Ostatní systémová onemocnění pojiva	Při manifestaci symptomů
HIV infekce	Při manifestaci symptomů
Rodinná anamnéza PAH	Každých 3–5 let
Jaterní onemocnění	Před transplantací jater

tlaky v malém oběhu, určit plicní cévní odpor a vasodilatační odpověď při testu akutní plicní vasodilatace. K navození vasodilatace se používá intravenózní prostacyklin nebo adenosin a inhalační NO. Za kritéria positivity testu se považuje pokles středního tlaku v plicnici alespoň o 10 mm Hg vstupních hodnot, ale pod 40 mm Hg bez současného poklesu srdečního výdeje.

Stanovení definitivní diagnózy PAH patří do rukou *expertních center*. Nemocní by měli být na tato pracoviště v ideálním případě posláni s podrobným echokardiografickým nálezem, s výsledkem celotělové pletysmografie a difuzní kapacity plic pro CO a s výsledkem ventilační a perfuzní scintigrafie plic.

Léčba

Vedle režimových opatření lze terapeutické možnosti PAH rozdělit na léčbu konvenční (vasodilatační léčba blokátory kalciových kanálů, antikoagulace, léčba srdečního selhání), léčbu specifickou (prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů a inhibitory fosfodiesterázy 5) a léčbu nemedikamentózní (balonková atriální septostomie, transplantace plic).

Režimová opatření

Fyzická zátěž je u nemocných s PAH vhodná podle individuální tolerance. Optimální je lehké aerobní cvičení (chůze). Není vhodný pobyt ve vyšších nadmořských výškách (nad 2 000 m). Při cestě letadlem je nezbytná inhalace kyslíku. Doporučuje se očkování proti chřipce.

Těhotenství je u PAH kontraindikováno, neboť mateřská mortalita během gravidity a porodu dosahuje 30–50 %. Nutná je účinná antikoncepce.

Konvenční léčba

Diuretika zlepšují symptomy v souvislosti s městnáním při srdečním selhání.

Cílem *oxygenoterapie* je dosáhnout saturace tepenné krve kyslíkem nad 90 %. Indikace léčby kyslíkem u nemocných s Eisenmengerovým syndromem je problematická a obecně se nedoporučuje.

Digitalis není v současné době běžnou součástí terapie PAH.

Chronická *antikoagulační léčba* warfarinem je u PAH indikována, zejména pokud je střední tlak v plicích vyšší než 30–35 mm Hg.⁽¹⁰⁾ Cílové hodnoty INR se mají pohybovat kolem 2.

Léčba vysokými dávkami *blokátorů kalciových kanálů* (nifedipin, diltiazem, amlodipin) je indikována pouze v případech zachovalé vasoreaktivitu. Pozitivní vasodilatační test pozorujeme u necelých 11 % nemocných s idiopatickou PAH a podstatně méně často u PAH asociované s ostatními stavy. Dlouhodobé odpovědi na vasodilatační léčbu blokátory kalciových kanálů, která je charakteristická mj. zlepšením symptomů do stadia NYHA I a II, dosáhneme pouze asi u poloviny akutních responderů.⁽¹¹⁾ Při selhání léčby blokátory kalciových kanálů je nezbytná specifická farmakoterapie.

Prostanoidy

Epoprostenol je syntetický termolabilní analog prostacyklinu s krátkým biologickým poločasem. Podává se formou dlouhodobé kontinuální infuze do centrálního žilního katetru. V několika randomizovaných studiích u nemocných s idiopatickou PAH a PAH asociovanou se systémovými onemocněními pojava prokazatelně zlepšil symptomy, hemodynamiku, funkční zdatnost a prognózu nemocných.⁽¹²⁾ Obdobný účinek byl rovněž doložen v řadě observačních studií u nemocných s PAH asociovanou s vrozenými srdečními vadami, HIV infekcí a portální hypertenzí. Léčba je zahajována dávkou 2 ng/kg/min. V důsledku tachyfyaxe je nezbytné postupné zvyšování dávky léku. Za optimální dávku při dlouhodobé léčbě se považuje 25–40 ng/kg/min, kdy dochází u řady nemocných ke stabilizaci klinického stavu a kontinuální zvyšování dávek pak není nutné. Vedle vlastních nežádoucích účinků epoprostenolu (bolesti čelistí, flush, bolesti hlavy, neusea, hypotenze, tachykardie, bolesti na hrudi, trombocytopenie) jsou hlavním rizikem léčby lokální a systémové infekční komplikace v důsledku permanentního centrálního žilního katetru, a dále riziko poruchy infuzní pumpy. Intravenózní epoprostenol je lékem volby u nemocných v klinickém stadiu NYHA IV.

Treprostinil je analog prostacyklinu, stabilní za pokojové teploty. Podává se jako subkutánní infuze. Treprostinil u nemocných s PAH zlepšuje hemodynamiku, funkční zdatnost a prognózu.⁽¹³⁾ Za minimální účinnou dávkou se považuje 10 ng/kg/min. Nejčastějším nežádoucím účinkem je lokální bolestivá reakce v místě podkožní infuze. V případě intolerance lokálního podání lze treprostinil rovněž podávat alternativně intravenózně. Ve srovnání s epoprostenolem odpadá nutnost chlazení infuzní soustavy a zejména riziko plynoucí z náhlého přerušování infuze. Treprostinil je vzhledem ke své stabilitě vhodný také pro inhalační podání. Další možností aplikace treprostinilu je podání per os.

Iloprost je stabilní analog prostacyklinu s poločasem 20–30 minut schválený pro inhalační léčbu idiopatické PAH. Pro navození dostatečného účinku na plicní cirkulaci je zapotřebí minimálně 6–12 inhalací denně. Po několika měsících léčby vede ke zlepšení funkční zdatnosti, hemodynamiky a funkční třídy podle NYHA.⁽¹⁴⁾ Dlouhodobý účinek monoterapie zůstává otázkou. Iloprost se spíše jeví jako vhodný lék do kombinačních schémat.

Beraprost je perorální stabilní analog prostacyklinu s poločasem 35–40 minut. Účinek spočívající ve zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí je doložen po třech a šesti měsících léčby, při déletrvajícím monoterapii však již není přesvědčivý.⁽¹⁵⁾

Antagonisté endotelinových receptorů

Bosentan je duální antagonist receptorů pro endotelin s výraznější afinitou k receptoru ET_A. Působí antiproliferačně a vasodilatačně. Jeho účinek spočívající v signifikantním zlepšení funkční zdatnosti, hemodynamických parametrů a přežívání nemocných byl prokázán v řadě klinických studií, zejména u idiopatické PAH, ale také u PAH asociované se systémovými onemocněními pojava, vrozenými srdečními

vadami a HIV infekcí.⁽¹⁶⁾ I při léčbě nemocných s PAH ve funkčním stadiu NYHA II dochází k signifikantnímu poklesu plicní cévní rezistence, ke zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí a ke zpomalení zhoršování onemocnění. Bosentan se dává 62,5 mg dvakrát denně po dobu prvních čtyř týdnů, dále 125 mg dvakrát denně. K hlavním nežádoucím účinkům patří reverzibilní a na dávce závislá hepatopatie. Vyskytne se asi u 11 % léčených. Kontrola jaterních testů je nutná po dvou týdnech od zvýšení dávky a dále v měsíčních intervalech během léčby. K normalizaci testů vede redukce dávky nebo přerušování léčby. Bosentan může zejména v úvodu léčby vést ke zvýšení retence tekutin s nutností posílení diuretické léčby. Dále může navozovat anemii, je teratogenní a interaguje s metabolismem warfarinu. Bosentan je indikován u pacientů s PAH ve stadiu NYHA II a III, kteří nemají zachovalou vaseaktivitu nebo u nichž došlo k selhání léčby blokátory kalciových kanálů.

Sitaxsentan je prakticky selektivní antagonist endotelinového receptoru ET_A. Dávka 100 mg jednou denně vede ke zlepšení hemodynamických parametrů a k signifikantnímu zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí.⁽¹⁷⁾ Spektrum nežádoucích účinků je obdobné jako u bosentanu. K elevaci transamináz nad trojnásobek normy dochází u 3–5 % pacientů léčených 100 mg sitaxsentanu. Sitaxsentan je v současné době zaregistrován v Evropské unii pro léčbu PAH ve funkční třídě NYHA III.

Ambrisentan je vysoce selektivní antagonist endotelinového receptoru ET_A. V dávkách 1 mg, 2,5 mg, 5 mg a 10 mg jednou denně zlepšuje vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí, hemodynamiku a prodlužuje dobu do klinického zhoršení.⁽¹⁸⁾ Elevace transamináz nad trojnásobek normy se vyskytuje zhruba u 3 % léčených nemocných. Ambrisentan neovlivňuje významně metabolismus warfarinu. Je indikován u nemocných s PAH ve funkční třídě NYHA II a III. Léčba je zahajována dávkou 5 mg jednou denně a v případě snášenlivosti lze dávku zvýšit na 10 mg jednou denně.

Inhibitory fosfodiesterázy 5

Sildenafil je potentní a prakticky selektivní inhibitor PDE-5 (fosfodiesterázy 5) specifický k cGMP (cyklický guanosin monofosfát). U pacientů s PAH v klinickém stadiu NYHA II a III byl testován v rozsáhlé multicentrické randomizované a placebem kontrolované studii.⁽¹⁹⁾ V léčené skupině při dávkování 20, 40 nebo 80 mg třikrát denně zlepšil po 12 týdnech funkční zdatnost a hemodynamické parametry. Zlepšení funkční zdatnosti přetrvává i dlouhodobě. K hlavním nežádoucím účinkům patří bolesti hlavy, flush, dyspepsie a epistaxe. Sildenafil je zaregistrován pro léčbu PAH v dávce 20 mg třikrát denně.

Tadalafil v dávce 40 mg jednou denně zlepšuje u nemocných s PAH v monoterapii nebo v kombinaci s bosentanem funkční zdatnost, kvalitu života a prodlužuje dobu do klinického zhoršení.

Kombinační medikamentózní léčba

Monoterapie PAH nevede u řady nemocných k takové dlouhodobé kontrole onemocnění, za kterou považujeme

dosažení funkční třídy NYHA I–II, vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí nad 380 m a kompenzace pravostranného srdečního selhání (viz *tabulka 6*). V současné době máme k dispozici povzbudivé výsledky z řady nekontrolovaných studií i z několika randomizovaných studií s kombinační farmakoterapií u PAH, která postihuje více patogenetických mechanismů onemocnění současně v případě nedostatečného účinku monoterapie.⁽²⁰⁾ Otevřenou však zůstává otázka volby kombinačních schémat a jejich načasování.

Nemedikamentózní metody léčby PAH

Atriální septostomie je intervenční metoda spočívající ve vytvoření umělé komunikace na úrovni síní se vznikem pravo-levého zkratu s cílem zvýšení srdečního výdeje za cenu systémové desaturace.⁽²¹⁾ V zemích s dostupnou medikamentózní léčbou je atriální septostomie indikována jako paliativní metoda, případně jako most k transplantaci u nemocných s refrakterním pravostranným srdečním selháním a synkopami. V zemích, kde specifická léčba PAH není k dispozici, je atriální septostomie často jedinou možnou terapeutickou intervencí.

Transplantace plic představuje účinnou léčbu u nemocných v terminálním stadiu PAH po vyčerpání všech ostatních dostupných léčebných možností. Většinou je indikována transplantace obou plic.⁽²²⁾ Transplantace srdce a plic je indikována téměř výlučně u komplexních vrozených srdečních vad. Jednorocní přežití po transplantaci plic pro PAH se pohybuje mezi 66 % a 75 %.

Strategie léčby

Cílem léčby PAH je ovlivnit symptomy, kvalitu života a prognózu nemocných. Před zahájením léčby PAH je nezbytné pečlivé vyšetření nemocného ve specializovaném

Tabulka 6 Specifická léčba u plicní arteriální hypertenze

Lék	Dávkování
Bosentan (Tracleer)	per os dvakrát denně 62,5 mg po dobu 4 týdnů, pak dvakrát denně 125 mg
Ambrisentan (Volibris)	per os jednou denně 5 mg po dobu jednoho měsíce, pak lze zvýšit na jednou denně 10 mg
Sitaxsentan (Thelin)	per os 100 mg denně
Sildenafil (Revatio)	per os 20 mg třikrát denně
Beraprost	per os 20 µg čtyřikrát denně iniciálně, lze zvýšit podle tolerance
Iloprost (Ventavis)	inhalačně 2,5 µg 6–9krát denně, lze zvýšit podle tolerance na 5 µg 9krát denně
Epoprostenol (Flolan)	kontinuální nitrožilní infuzí od 2 ng/kg/min postupnou titrací podle individuální tolerance
Treprostinil (Remodulin)	kontinuální subkutánní infuzí od 1,25 ng/kg/min se zvyšováním podle individuální tolerance

centru, včetně invazivního hemodynamického vyšetření s testováním akutní vasoreaktivity se záměrem identifikovat nepočtenou skupinu nemocných, kteří mohou mít prospěch z dlouhodobé léčby vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů. Většina nemocných nespĺňuje kritéria vasoreaktivity a jsou vedle antikoagulační léčby kandidáty léčby specifické. Její indikace vyžaduje striktně individuální přístup. U symptomatických nemocných má být zahájena bezprostředně po stanovení diagnózy. U pacientů ve *funkčním stadiu NYHA II a III* je metodou volby perorální léčba. Ve *funkčním stadiu NYHA IV* je základním lékem intravenózní prostacyklin a při selhání farmakoterapie atriální septostomie a transplantace plic.

Závěr

Díky specifické léčbě PAH nemocní s touto chorobou žijí v posledních dvou desetiletích jistě kvalitněji a také déle. Přesto však PAH zůstává nevléčitelným onemocněním a řada pacientů je symptomatických i při nejmodernější specifické léčbě. Velké naděje se vkládají nejen do kombináčních schémat a nových forem podávání již známých léků, ale také do vývoje nových přípravků. Cílem terapeutických snah je také dysfunkce pravé komory srdeční, která je rozhodující pro osud nemocných. V současné době je v různém stadiu klinického testování zhruba deset perspektivních léků. Část z nich jistě změní algoritmus léčby v průběhu příštího desetiletí. Stále neuspokojivou prognózu řady nemocných však lze ovlivnit již nyní bez vyčkávání na další pokroky ve farmakoterapii správně a včas stanovenou diagnózou a také časnou terapeutickou intervencí na pracovišti s dostatečnou zkušeností a bohatým multidisciplinárním zázemím.

Literatura

1. Riedel M. Klasifikace a nomenklatura plicní hypertenze. Kapitoly z kardiologie 2002;4:46–9.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:55–125.
3. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. Nat Genet 1997;15:277–80.

4. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med 2001;345:325–34.
5. Simonneau G, Fartoukh M, Sitbon O, et al. Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramines derivatives. Chest 1998;114 (Suppl 3):1955–1995.
6. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. Ann Rheum Dis 2003;62:1088–93.
7. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, et al. The Eisenmenger syndrome in adults. Ann Intern Med 1998;128:745–55.
8. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115:343–9.
9. Daniels LB, Krummen DE, Blanchard DG. Echocardiography in pulmonary vascular disease. Cardiol Clin 2004;22:383–99.
10. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension and the importance of thrombosis. Circulation 1984;70:580–7.
11. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005;111:3105–11.
12. Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43 (Suppl):565–615.
13. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:800–4.
14. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002;347:322–9.
15. Barst RJ, McGoan MD, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2003;41:2119–25.
16. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002;346:896–903.
17. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. J Am Coll Cardiol 2006;47:2049–56.
18. Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2005;46:529–35.
19. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005;353:2148–57.
20. Benza RL, Park MH, Keogh A, et al. Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. J Heart Lung Transplant 2007;26:437–46.
21. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, et al. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension. Chest 2004;126:635–715.
22. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;17:1573–619.

Došlo do redakce 30. 6. 2009

Přijato k otištění 3. 7. 2009