

© MUDr. Pavel Jansa,  
Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., F.E.S.C.,  
Doc. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.,  
2003

© TARGET-MD s.r.o., 2003  
Cover © Jitka Špačková, 2003  
Sazba © Jitka Špačková, 2003

Vydalo nakladatelství:  
Target-MD s.r.o., Sokolovská 899/234, 190 00 Praha 9

Publikace byla sponzorována  
farmaceutickou společností GlaxoSmithKline.

V případě dalších informací kontaktujte farmaceutickou společnost  
GlaxoSmithKline, Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4  
telefon: 222 001 111, fax: 222 001 444  
e-mail: gsk.czmail@gsk.com  
www.gsk.cz  
www.pph.cz

ISBN 80-239-0571-6

## Obsah:

<b>1. Úvod</b> .....	1
<b>2. Klasifikace</b> .....	1
<b>3. Epidemiologie</b> .....	2
<b>4. Etiologie a patogeneza</b> .....	3
<b>5. Klinický obraz</b> .....	5
<b>6. Diagnostika</b> .....	5
6.1. Diagnostický algoritmus .....	5
6.2. Echokardiografie .....	6
6.3. RTG hrudníku .....	8
6.4. HRCT hrudníku .....	8
6.5. Funkční vyšetření plic .....	8
6.6. EKG .....	8
6.7. Ventilační a perfúzní scintigrafie plic .....	9
6.8. Angiografie .....	9
6.9. Polysomnografie .....	9
6.10. Pravostranná katetrizace a testy akutní plicní vazodilatace .....	9
6.11. Laboratorní vyšetření .....	9
6.12. Test šestiminutové chůze .....	9
6.13. Plicní biopsie .....	9
<b>7. Léčba</b> .....	10
7.1. Blokátory kalciových kanálů .....	11
7.2. Antikoagulace .....	11
7.3. Diuretika .....	11
7.4. Oxygenoterapie .....	12
7.5. Pozitivně inotropní látky .....	12
7.6. Prostacyklin .....	12
7.7. Antagonisté receptorů pro endothelin .....	14
7.8. NO a L-arginin .....	15
7.9. Inhibitory fosfodiesterázy .....	15
7.10. Terbogrel .....	15
7.11. ACE-inhibitory .....	15
7.12. Perkutánní balónková atriální septostomie .....	15
7.13. Transplantace plic .....	15
7.14. Režimová opatření .....	16
7.15. Strategie léčby PPH .....	16
<b>8. Prognóza</b> .....	16
<b>9. Situace v ČR</b> .....	17
<b>10. Literatura</b> .....	18

# PRIMÁRNÍ PLICNÍ HYPERTENZE

Pavel Jansa, Michael Aschermann, Aleš Linhart

Centrum pro primární plicní hypertenzi  
II. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

---

## 1. Úvod

**Primární plicní hypertenze (PPH)** je vzácné onemocnění, jehož první případ byl pravděpodobně popsán již před více jak 100 lety u nemocného, který zemřel pod obrazem sekčně nevysvětlitelného pravostranného srdečního selhání. Termín primární plicní hypertenze byl do klinického názvosloví zaveden v 50. letech 20. století. V dalších letech zájem o toto onemocnění vzbudil

jeho téměř epidemický výskyt v souvislosti s abúzem anorektik. Reakcí na tuto problematiku bylo v roce 1973 uspořádání prvního symposia o PPH zaštitěného WHO. Další podobné sympozium se konalo ve francouzském Evian v roce 1998 a jeho výsledkem byl návrh WHO klasifikace plicní hypertenze. Na sympoziu byl také přijat návrh doporučení diagnostiky a léčby PPH.

## 2. Klasifikace

**Plicní hypertenze** je syndrom charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici nad 20 mmHg v klidu nebo nad 25 mmHg při zátěži. Plicní hypertenzi lze klasifikovat na základě různých hledisek.

Jako **primární** se klasicky označuje plicní hypertenze, jejíž příčina není vysvětlitelná. **Sekundární** plicní hypertenze vzniká v souvislosti s onemocněním plic, srdce nebo hrudní stěny.

**Patofyziologická klasifikace** dělí plicní hypertenzi podle mechanismu vzniku na prekapilární, postkapilární a hyperkinetickou (tab. 1).

**WHO klasifikace plicní hypertenze** z roku 1998 zdůrazňuje

podobnou etiopatogenezu, klinický obraz a podobnou léčebnou strategii klinických jednotek v jednotlivých skupinách (tab. 2). Plicní arteriální hypertenze představuje skupinu chorob, pro něž je typická prekapilární plicní hypertenze. PPH má s ostatními onemocněními řazenými do této skupiny společné především morfologické změny na plicních cévách, klinický obraz a do jisté míry také léčbu (zejména je znám efekt léčby prostanoidy). Podstatnou odlišností PPH je absence vyvolávajícího faktoru, který vede k rozvoji onemocnění. V ostatních případech je tímto faktorem vaskulitida, hyperkinetická cirkulace, virová infekce nebo abúzus anorektik.

### Patofyziologická klasifikace plicní hypertenze

Tab. 1

#### 1. Prekapilární plicní hypertenze

- 1.1. Hypoxická (chronická obstrukční plicní nemoc, cystická fibróza, výšková hypoxie, hypoventilační syndromy)
- 1.2. Restriktivní (stavy po plicních resekcích, intersticiální plicní procesy, pneumokoniózy, ageneza plicních tepen)
- 1.3. Obstrukční (plicní embolie, trombóza in situ, primární plicní hypertenze)

#### 2. Postkapilární plicní hypertenze

- 2.1. Zvýšený enddiastolický tlak v levé komoře (systolická nebo diastolická dysfunkce levé komory, konstriktivní perikarditida)
- 2.2. Zvýšený tlak v levé síni (mitrální vady, trombus nebo tumor levé síně, cor triatriatum)
- 2.3. Obstrukce nebo komprese plicních žil (mediastinální fibróza, lymfadenomegalie nebo nádor, vrozená a získaná zúžení plicních cév)

#### 3. Hyperkinetická plicní hypertenze

- 3.1. Vrozené levopravé zkraty (defekt síňového septa, defekt komorového septa, otevřená Botallova dučej)
- 3.2. Vysoký minutový srdeční výdej (horečka, anémie, hypertyreóza, arteriovenózní zkraty, beri-beri, Pagetova kostní nemoc)

### 1. Plicní arteriální hypertenze

- 1.1. Primární plicní hypertenze (sporadická, familiární)
- 1.2. Asociovaná s vaskulitidami, vrozenými levo-pravými zkraty, portální hypertenzí, HIV infekcí, abúzem drog a toxických látek (anorektika, amfetamin, metamfetamin, L-tryptofan, kokain, některá chemoterapeutika)
- 1.3. Perzistující hypertenze novorozenců

### 2. Plicní venózní hypertenze

- 2.1. Onemocnění myokardu levého srdce
- 2.2. Onemocnění chlopní levého srdce
- 2.3. Útlak plicních žil (fibrotizující mediastinitida, lymfadenomegalie, tumory)
- 2.4. Plicní venookluzivní choroba

### 3. Hypoxická plicní hypertenze

- 3.1. Chronická obstrukční plicní nemoc
- 3.2. Intersticiální plicní procesy
- 3.3. Obstrukční spánková apnoe
- 3.4. Chronická alveolární hypoventilace u zdravých plic (poruchy regulace dýchání, poruchy neuromuskulární)
- 3.5. Chronická výšková hypoxie
- 3.6. Alveolokapilární dysplázie

### 4. Trombotická a/nebo embolická plicní hypertenze

- 4.1. Tromboembolická obstrukce proximálních plicních tepen
- 4.2. Obstrukce distálních plicních tepen
  - 4.2.1. Plicní embolie (trombus, tumor, tuk, paraziti, cizí těleso)
  - 4.2.2. Trombóza in situ
  - 4.2.3. Srpkovitá anémie

### 5. Plicní hypertenze při přímém postižení plicní vaskulatury

- 5.1. Zánětlivé postižení (schistozomiáza, sarkoidóza)
- 5.2. Plicní kapilární hemangiomatóza

U vaskulitid se setkáváme s plicní hypertenzí nejčastěji u CREST varianty systémové sklerodermie (kalcinóza, Raynaudův fenomén, ezofageální dysmotilita, sklerodaktylie, teleangiaektázie). V autoptickém materiálu těchto nemocných lze zastihnout změny související s plicní hypertenzí až v 80 % případů. Méně často se plicní hypertenze vyskytuje u pacientů se systémovým lupus erythematoses, revmatoidní artritidou a dalšími systémovými onemocněními.

Plicní hypertenze u nemocných s portální hypertenzí se vyskytuje asi ve 2 % případů. Samotná jaterní cirhóza bez významné portální hypertenze pravděpodobně k rozvoji plicní

hypertenze nevede.

U nemocných infikovaných virem HIV je incidence plicní hypertenze zhruba 0,5 %.

Zvýšení incidence plicní hypertenze u pacientů užívajících anorektika byla poprvé popsána v 60. letech 20. století po zavedení aminorex fumarátu. O 20 let později bylo zaznamenáno zvýšení incidence plicní hypertenze u nemocných léčených fenfluraminem a dexfenfluraminem. K rozvoji plicní hypertenze vedlo většinou více jak šestiměsíční užívání preparátů. Role anorektik v etiopatogeneze plicní hypertenze však byla definitivně vyjasněna až v roce 1994.

## 3. Epidemiologie

Roční **incidence** PPH v běžné západní populaci se odhaduje na 1-2 případy na 1 milion obyvatel. **Prevalence** nekroptických nálezů svědčících pro PPH se udává až 1300 případů na 1 milion. Průměrný věk nemocných je 35-40 let. Choroba však postihuje všechny věkové kategorie. Ženy jsou postiženy asi 1,7x častěji než muži. Tato skutečnost se vysvětluje vyšší mortalitou mužských

plodů disponovaných k rozvoji PPH. Onemocnění se vyskytuje ve všech rasách stejně. Přibližně 6 % případů je **familiárních**. Celkový počet jedinců s familiární formou se odhaduje na 250, do roku 1998 bylo popsáno 72 rodin v USA, 10 v Austrálii, 8 v Anglii, 3 v Kanadě a 1 v Německu. Ostatní formy PPH se označují jako **sporadické**.

## 4. Etiologie a patogeneza

Podkladem vzniku PPH je pravděpodobně dysfunkce endotelu plicních cév u jedince s rizikovým genotypem. **Dědičnost** familiární PPH je autozomálně dominantní s neúplnou penetrancí (jen asi 10-20 % geneticky disponovaných osob má pravděpodobnost vzniku onemocnění). Při výskytu 1 onemocnění v rodině je pravděpodobnost postižení příbuzných prvního stupně 0,6-1,2 %. Při výskytu dalšího případu PPH v rodině stoupá pravděpodobnost manifestace onemocnění u příbuzných prvního stupně na 5-10 %. U dětí rodiče s familiární formou PPH je riziko onemocnění rovněž 5-10 %.

Při genetické analýze rodin s PPH byl gen odpovědný za toto onemocnění lokalizován na dlouhé raménko 2. chromozómu (2q33). Vznik onemocnění souvisí s heterozygotní mutací genu *BMPR2* (bone morphogenetic protein). Mutace v tomto genu však byla také nalezena až u 26 % nemocných se sporadickou formou PPH. Proto je možné, že sporadické případy mohou ve skutečnosti představovat skryté familiární formy s rizikem vzniku PPH u rodinných příslušníků. Homozygotní mutace genu *BMPR2* je příčinou časné letality v embryonálním období.

Gen *BMPR2* kóduje receptor *BMPR II* pro růstové faktory ze skupiny TGF- $\beta$  (transformující růstový faktor). Tento receptor má proteinkinázovou aktivitu. Výsledkem reakce po navázání ligandu na receptor je regulace buněčného růstu a diferenciace. V experimentu *in vitro* vede vazba ligandu na receptor *BMPR II* k inhibici růstu kultury hladkých svalových buněk z aorty. Naopak defekt způsobený mutací genu pro receptor může vést k nekontrolované proliferaci, která imponuje jako nádorové bujení. Ekvivalentem této proliferace u nemocných s PPH je pravděpodobně progresivní remodelace plicních cév.

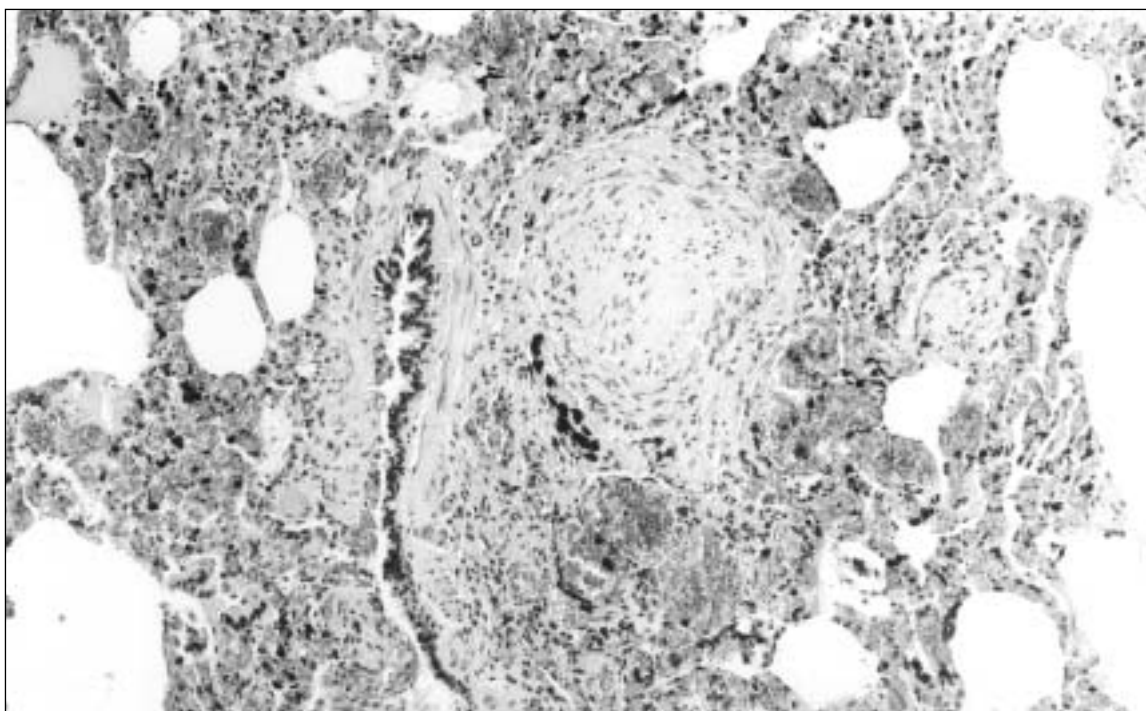
Cévní endotel je za normálních okolností zdrojem jednak mediátorů s vazokonstrikčními, mitogenními a prokoagulačními vlastnostmi (endotelin-1, serotonin, tromboxan), jednak mediátorů s vlastnostmi vazodilatačními a antiproliferačními

(NO, prostacyklin). Jejich vyvážená sekrece je nutná k udržení lokální homeostázy v cévě. Důsledkem poškození endotelu je porucha rovnováhy produkce vazodilatačních, vazokonstrikčních a růstových faktorů, aktivace trombocytů a ztráta tromborezistence endotelu. Tyto změny vedou nakonec k **cévní remodelaci** (plexiformní arteriopatie) a k **trombózám in situ** (trombotická arteriopatie).

**Vývolávající faktor** u PPH není znám. Plicní arteriální hypertenze při abúzu anorektik může být důsledkem inhibice voltážově řízených draslíkových kanálů s následnou depolarizací buněčné membrány buněk hladkého svalstva a plicní vazokonstrikci. K vazokonstrikci vede rovněž uvolnění vápníkových iontů ze sarkoplazmatického retikula působením dexfenfluraminu. Mimo to anorektika blokují voltážově řízené draslíkové kanály v megakaryocytech. Důsledkem je pak uvolňování serotoninu.

Iniciálním mechanismem v patogeneze PPH je zřejmě vazokonstrikce následovaná cévní remodelací. Pohotovost k vazokonstrikci zvyšuje porucha na úrovni voltážově řízených draslíkových kanálů v buňkách hladké svaloviny u pacientů s PPH, která vede ke zvýšení cytoplazmatické koncentrace vápníkových iontů.

**Plexiformní arteriopatie** reprezentovaná nálezem tzv. plexiformních lézí je nespecifickou odpovědí plicních cév na hemodynamickou zátěž a endoteliální dysfunkci při těžké plicní hypertenzi. Při remodelaci, která je progresivní, dochází ke změnám ve všech vrstvách cévy. Zejména jsou postiženy plicní tepny s průměrem menším než 150  $\mu$ m, které nemají ve stěně kompletní svalovou vrstvu. Vyjímkou však není ani postižení tepen většího kalibru. V adventicii arteriol proliferují fibroblasty, které migrují do medie a intimy. Svalové buňky medie hypertrofují a migrují do intimy, medie hypertrofuje. Zároveň dochází k proliferaci endoteliálních buněk a k fibróze intimy (obr. 1).



Obr. 1 Obliterace lumen plicní arterioly u těžké primární plicní hypertenze. Zvětšení 100 x, barvení HE.  
(Laskavě zapůjčila MUDr. Maňáková, Ústav patologie VFN a 1. LF UK.)

Konečné stadium s obstrukcí cévního lumen, na níž se podílejí také exsudativní změny a fibrinoidní nekrózy, se nazývá **plexiformní léze** (obr. 2). Plexiformní arteriopathie je u nemocných s PPH nalézána v 50-60 % případů, proliferace endoteliálních buněk je monoklonální. V ostatních případech PPH převažují neplexiformní, trombotické změny. Nález plexiformních lézí není pro PPH patognomonický, vyskytují se i u jiných typů těžké plicní hypertenze.

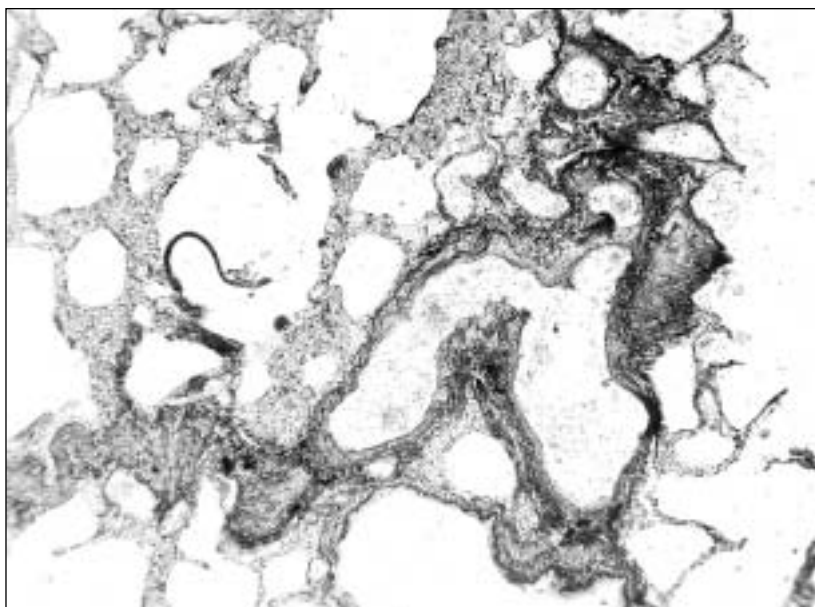
Podkladem vzniku **trombotické arteriopathie** je aktivace destiček, aktivace koagulace a inhibice fibrinolýzy. Vedle mikrotrombózy arteriol vznikajících in situ je rovněž přítomna hypertrofie medie a fibróza intimy, nevyskytují se však typické plexiformní léze (obr. 3). Trombózy in situ mohou vznikat i v plicních cévách většího kalibru. Morfologie cévní stěny pak připomíná cévu postiženou aterosklerózou s trombózou na nestabilním aterosklerotickém plátu.

Asi u 15 % nemocných s PPH nalézáme jak známky plexiformní arteriopathie, tak známky trombotické arteriopathie.

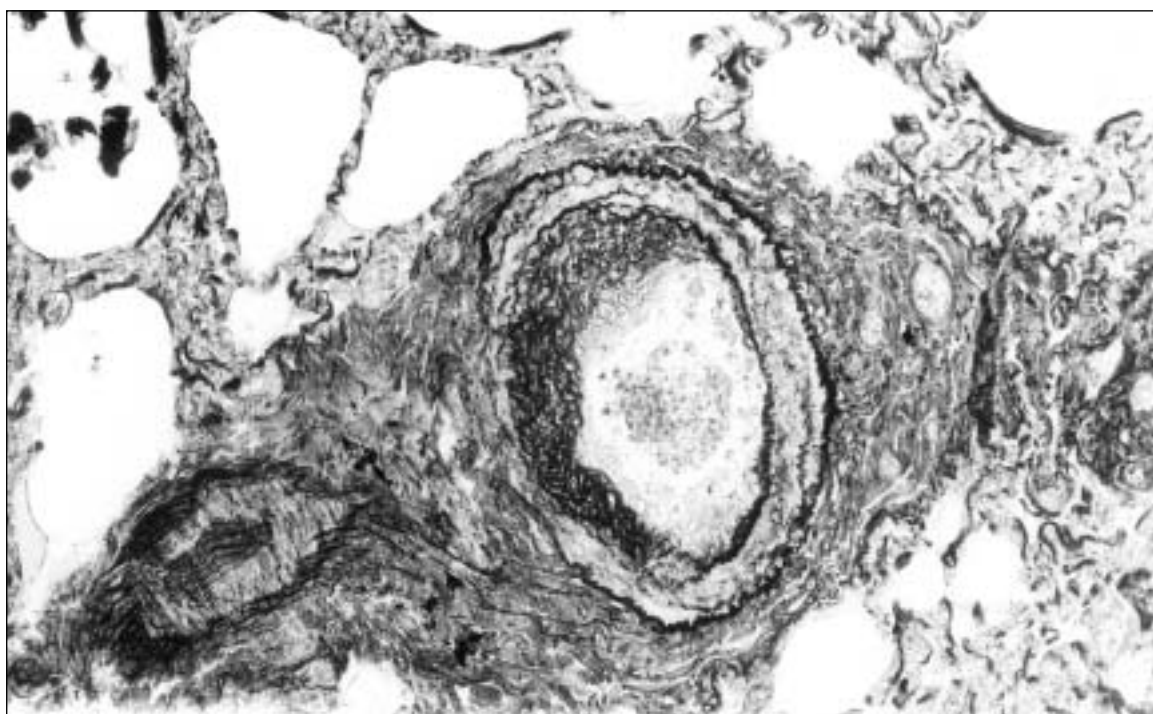
Morfologické změny při trombotické a plexiformní arteriopathii mají charakter proliferativní i obliterativní. Jsou progresivní a postupně vedou k obstrukci a restrikci plicního cévního řečiště. Důsledkem je progresivní plicní hypertenze. Při zvyšujícím se mechanickém namáhání cévní stěny dochází k dalšímu zhoršování endoteliální dysfunkce. Uzavírá se tak bludný kruh v patogeneze plicní hypertenze.

Normální plicní oběh je charakterizován relativně vysokým průtokem, nízkou rezistencí a vysokou kapacitou. U nemocných s PPH dochází k podstatnému omezení této kapacity a k vzestupu tlaku v plicnici, nejprve při zátěži, později i v klidu. U většiny nemocných při stanovení diagnózy bývá střední tlak v plicnici vyšší než 40 mmHg.

Obr. 2 Plexiformní léze. Zvětšení 63 x, barvení Van Giesena s elastikou. (Laskavě zapůjčila MUDr. Maňáková, Ústav patologie VFN a 1. LF UK.) →



Obr. 3 Excentrická intimální fibróza s organizovaným trombem vzniklým in situ v lumen plicní arterioly u těžké primární plicní hypertenze. Zvětšení 100x, barvení Van Giesena s elastikou. (Laskavě zapůjčila MUDr. Maňáková, Ústav patologie VFN a 1. LF UK.) ↓



**Pravá komora** srdeční reaguje na zvyšující se dotížení hypertrofií. K trvajícím a narůstajícím tlakovému přetížení se postupně přidruží také objemové zatížení při trikuspidální regurgitaci a ischemie hypertrofického myokardu potencovaná nízkým srdečním výdejem. V určitém okamžiku dojde k dilataci a selhání pravé komory.

## 5. Klinický obraz

Většina **příznaků** u nemocných s PPH souvisí se zvýšením tlaku v plicnici. Nejsou specifické pro PPH a vyskytují se většinou až při zvýšení tlaku v plicnici na dvojnásobek normálních hodnot.

Nejčastějším symptomem nemocných s PPH je postupně progredující námahová dušnost a únavnost (60-80 %). Závažnost dušnosti významně koreluje s prognózou nemocných. Anginózní bolesti na hrudi jsou častým příznakem (47 % nemocných) vyvolaným ischemií pravé komory. Synkopy nebo presynkopy jako projev nízkého srdečního výdeje se mohou objevit již v počátečních stádiích onemocnění, většinou však pouze asi u 8 % nemocných. Častěji se vyskytují u dětí s PPH a u nich jsou také ve srovnání s dospělými výrazněji vázané na námahu. Mezi vzácnější projevy patří chrapot způsobený útlakem levého vratného nervu dilatovaným kmenem plicnice (Ortnerův syndrom) a hemoptýza.

Příčinou úmrtí pacientů s PPH bývá maligní arytmie, jejíž

Ačkoli **levá komora** není u nemocných s PPH přímo poškozena, hypertrofie a dilatace pravé komory v pokročilých stádiích onemocnění zhoršuje plnění levé komory a vede tak ke zvýšení enddiastolického tlaku v levé komoře a k vzestupu tlaku v zaklínění (komorová interdependence).

vznik je potencován hypoxémií a acidózou, dále plicní embolie v terénu prokoagulačního stavu, terminální hemoptýza nebo infarkt myokardu.

**Fyzikální nález** není typický pro PPH a odpovídá nálezů u nemocných s plicní hypertenzí. Manifestace jednotlivých nálezů souvisí s tíží plicní hypertenze. Často bývá akcentace druhé srdeční ozvy nad plicnicí, přítomnost 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 pulzace v prekordiu a v epigastriu při hypertrofii pravé komory. Známkou pokročilého onemocnění je přítomnost periferních otoků a cyanóza. Raynaudův fenomén bývá častěji přítomen u plicní arteriální hypertenze při systémovém onemocnění.

### Funkční klasifikace u plicní hypertenze modifikovaná podle NYHA funkční klasifikace na WHO sympoziu o PPH v roce 1998 (WHO klasifikace)

Tab. 3

- 
- I** pacient s plicní hypertenzí v klidu, při běžné i větší fyzické aktivitě bez dušnosti, únavy, bolesti na hrudi, synkop
  - II** pacient s plicní hypertenzí, při větší fyzické aktivitě dušnost, únava, bolesti na hrudi, synkopy
  - III** pacient s plicní hypertenzí, při běžné fyzické aktivitě dušnost, únava, bolesti na hrudi, synkopy
  - IV** pacient s plicní hypertenzí, se známkami pravostranného srdečního selhání, v klidu dušnost, únava, bolesti na hrudi, synkopy
- 

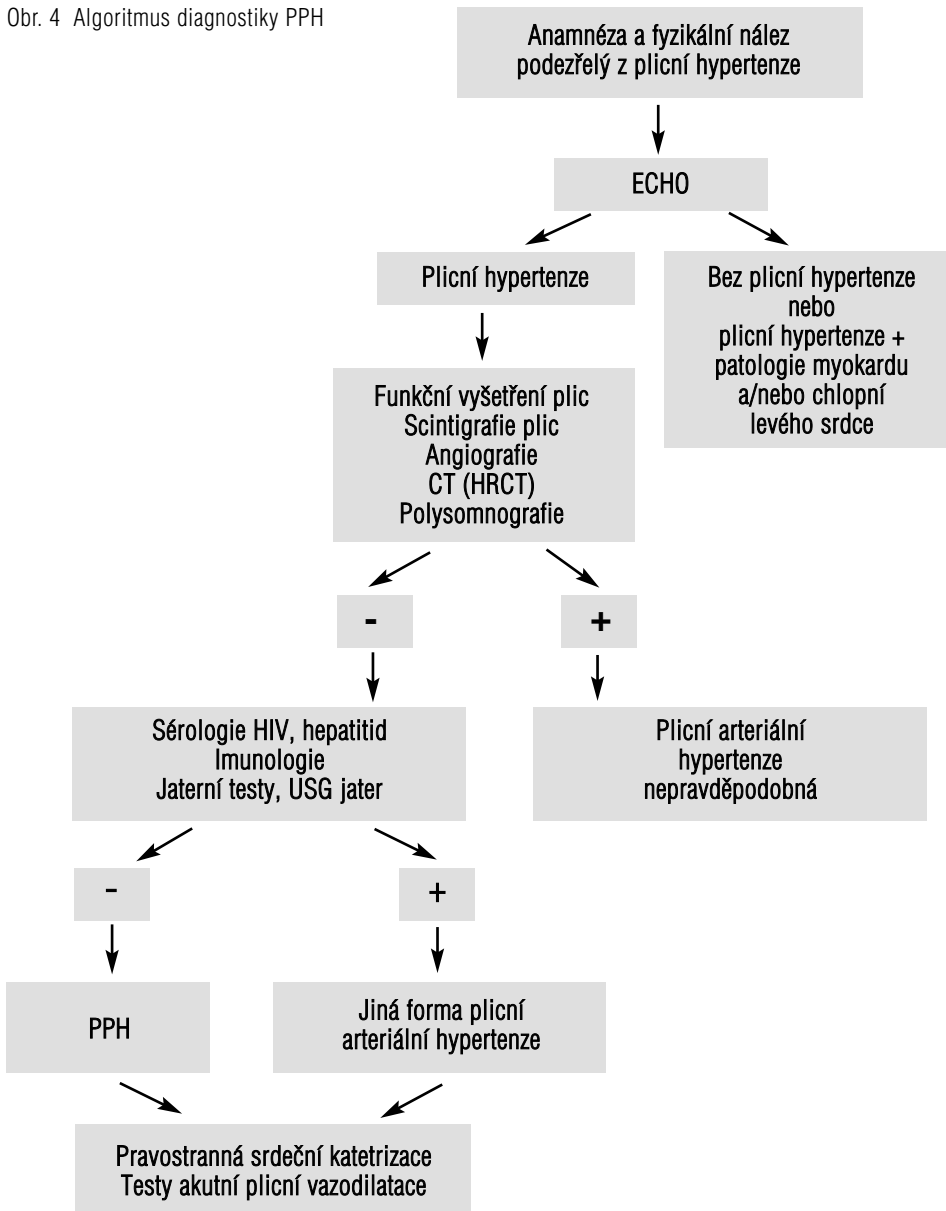
## 6. Diagnostika

Z údajů Národního registru PPH v USA vyplývá, že pacienti s tímto onemocněním vyhledají poprvé lékaře průměrně 6 měsíců od nástupu prvních příznaků. Do stanovení diagnózy pak uplyne často dalších 18-24 měsíců. Diagnóza PPH je proto nezdědka stanovena pozdě, kdy většina pacientů má již těžkou fixovanou prekapilární plicní hypertenzi. U dětí bývá diagnóza stanovena pravidla do 1 roku od manifestace prvních příznaků.

kolaterál, v nejasných případech plicní angiografie. Sérologická a imunologická vyšetření mohou vést k diagnóze jiné kategorie plicní arteriální hypertenze (obr. 4).

### 6.1. Diagnostický algoritmus

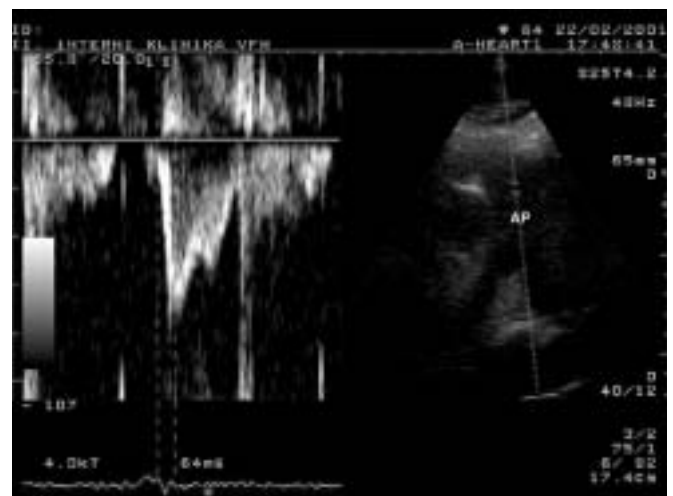
Účelem diagnostického algoritmu je vyloučení jiných typů plicní hypertenze. Venózní a hypoxickou plicní hypertenzi lze odlišit rutinními vyšetřovacími metodami (RTG hrudníku, CT hrudníku, ECHO, funkční vyšetření plic). K vyloučení tromboembolické plicní hypertenze se používá perfuzní a ventilační scintigrafie plic, případně průkaz bronchopulmonálních



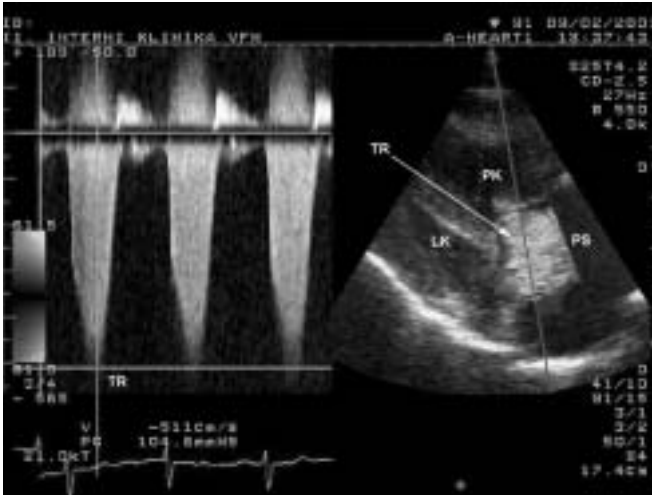
## 6.2. Echokardiografie

Echokardiografie je klíčovou neinvazivní vyšetřovací metodou, která slouží k posouzení velikosti, tvaru, hypertrofie, funkce pravé komory a k odhadu plicní hypertenze. Dále je echokardiografické vyšetření nezbytné k vyloučení zkratové vady a postižení chlopního aparátu a myokardu levého srdce jako příčiny plicní hypertenze.

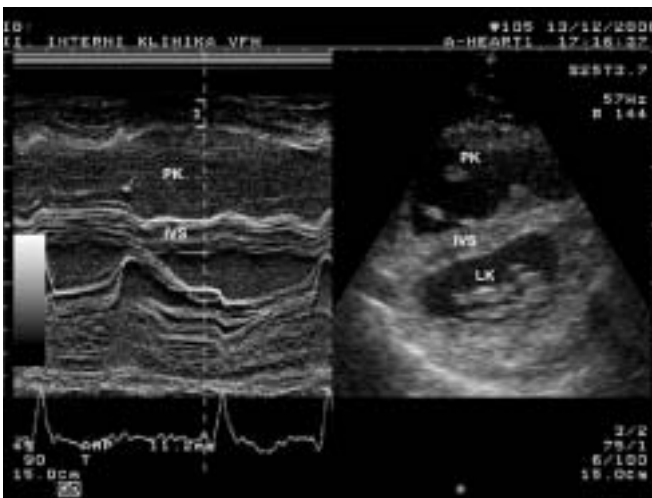
Pro **kvantifikaci plicní hypertenze** je rozhodující dopplerovské vyšetření. Nepřímým ukazatelem je akcelerační čas proudění v plicnici (ACT) (obr. 5). Při plicní hypertenzi je kratší než 100 ms. Tlaky v plicnici lze odhadnout z měření rychlostí a výpočtu gradientů na pulmonální a trikuspidální regurgitaci (obr. 6). Systolický tlak v plicnici (PASP) lze odhadnout ze součtu vrcholového gradientu regurgitace na trikuspidální chlopní a tlaku v pravé síni (RAP). Diastolický tlak v plicnici (PADP) odpovídá součtu enddiastolického gradientu regurgitace na pulmonální chlopní a tlaku v pravé síni. Střední tlak v plicnici (PAMP) se odhaduje ze součtu vrcholového gradientu regurgitace na pulmonální chlopní a tlaku v pravé síni. Střední tlak lze také určit jako součet diastolického tlaku v plicnici a jedné třetiny tlakové amplitudy (tab. 4).



Obr. 5 Záznam průtoku v plicnici s křivkou III. typu, která má tvar W a nasvědčuje přítomnosti významné plicní hypertenze. AP-arteria pulmonalis



Obr. 6 Zobrazení významné trikuspidální regurgitace barevným dopplerovským mapováním z modifikované parasternální projekce na dlouhou osu levé komory. Simultánní záznam kontinuálním dopplerovským způsobem prokazuje gradient regurgitačního proudění přesahující 100 mmHg při těžké hypertenzi v plicnici. LK-levá komora, PK-pravá komora, PS-pravá síň, TR-trikuspidální regurgitace



Obr. 7 Měření tloušťky volné stěny pravé komory ze způsobu M u nemocného s její hypertrofií. Ve dvouozměrném zobrazení je navíc patrné výrazné oploštění mezikomorového septa a na záznamu způsobem M pak i jeho paradoxní pohyb (pozice kurzoru není volena kolmo na mezikomorové septum, ale na volnou stěnu pravé komory s cílem jejího měření). IVS-mezikomorové septum, LK-levá komora, PK-pravá komora



Obr. 8 Obraz oploštění konvexity mezikomorového septa při výrazném tlakovém a objemovém přetížení pravé komory. Levá komora má tvar písmene D. Vedlejším nálezem je malý perikardiální výpotek za zadní stěnou levé komory. LK-levá komora, PEEF-perikardiální výpotek, PK-pravá komora

**Hypertrofická pravá komora** má tloušťku volné stěny pravé komory větší jak 5 mm (obr. 7).

Pro **dilataci pravostranných oddílů** při plicní hypertenzi svědčí rozměr pravé komory větší jak 31 mm (22 mm/m<sup>2</sup>), rozměr výtokového traktu pravé komory větší jak 22 mm a šířka kmene plicnice nad 25 mm.

Levá komora v důsledku hypertrofie a dilatace pravostranných oddílů ztrácí svůj typický kruhový průřez a nabývá tvaru písmene D (obr. 8).

K **prognosticky nepříznivým** echokardiografickým známám patří dilatace pravé síně, přítomnost perikardiálního výpotku a paradoxní pohyb mezikomorového septa. Patofyziologie vzniku perikardiálního výpotku není zcela jasná. Nepochybný je však podíl porušené lymfatické drenáže z perikardu do pravé síně při její dilataci. Někteří autoři prokazují závislost velikosti perikardiálního výpotku na tlaku v pravé síni.

Nemocní se **systémovou sklerodermií** mají být vzhledem

k vysoké prevalenci plicní hypertenze echokardiograficky screeningově vyšetřeni 1x ročně. Pacienti s **ostatními vaskulitidami** je doporučováno echokardiograficky vyšetřit až v případě vzniku symptomů podezřelých z plicní hypertenze.

Nemocní s **portální hypertenzi** mají být echokardiograficky vyšetřeni vždy před zvažovanou ortotopickou transplantací jater.

Pacienti **HIV pozitivní** a nemocné s anamnézou léčby **anorektiky** je vhodné echokardiograficky vyšetřit v případě manifestace příznaků případně souvisejících s plicní hypertenzí.

Asymptomatické **příbuzné prvního stupně** u pacientů s PPH je doporučováno echokardiograficky vyšetřovat v intervalu 3-5 let nebo v případě manifestace možných symptomů plicní hypertenze.

U **asymptomatických jedinců** s náhodně zjištěnou mírnou plicní hypertenzí, jejíž etiologie není jasná, se doporučuje echokardiografické sledování s vyšetřením každých 6 měsíců. Při manifestaci symptomů nebo při progresi plicní hypertenze má být nemocný dále vyšetřen a případně léčen ve specializovaném centru jako nemocný se suspektní PPH.



PASP	vrcholový gradient trikuspidální regurgitace + RAP
PADP	enddiastolický gradient pulmonální regurgitace + RAP
PAMP	vrcholový gradient pulmonální regurgitace + RAP
	PADP + 1/3 (PASP-PADP)

Zkratky: PASP-systolický tlak v plicnici, PADP-diastolický tlak v plicnici, PAMP-střední tlak v plicnici, RAP-tlak v pravé síni

### 6.3. RTG hrudníku

Na RTG hrudníku je u pacientů s PPH v 80-90 % případů přítomna dilatace kmenů plicnice a redukce cévní kresby na periférii. Sestupná větev pravé plicnice (truncus intermedius) bývá u mužů s plicní hypertenzí širší jak 17 mm, u žen širší jak 15 mm (obr. 9). Až 6 % nemocných však má i v pokročilém stádiu choroby normální RTG nález. RTG vyšetření hrudníku může odlišit jiné příčiny plicní hypertenze, zejména při postižení plicního parenchymu.

### 6.4. HRCT hrudníku

HRCT může odhalit intersticiální plicní proces jako příčinu plicní hypertenze a plicní venookluzivní chorobu.

### 6.5. Funkční vyšetření plic

**Funkčním vyšetřením plic** lze prokázat onemocnění dýchacích cest nebo plicního parenchymu, která vysvětlí přítomnost plicní hypertenze. Pacienti s těžkou PPH mohou mít mírnou restriktivní ventilační poruchu a zejména sníženou **difúzní kapacitu**. Zvýšený poměr FVC (%) a difúzní kapacity (%) může svědčit pro plicní hypertenzi a být tak jednoduchým screeningovým vyšetřením.

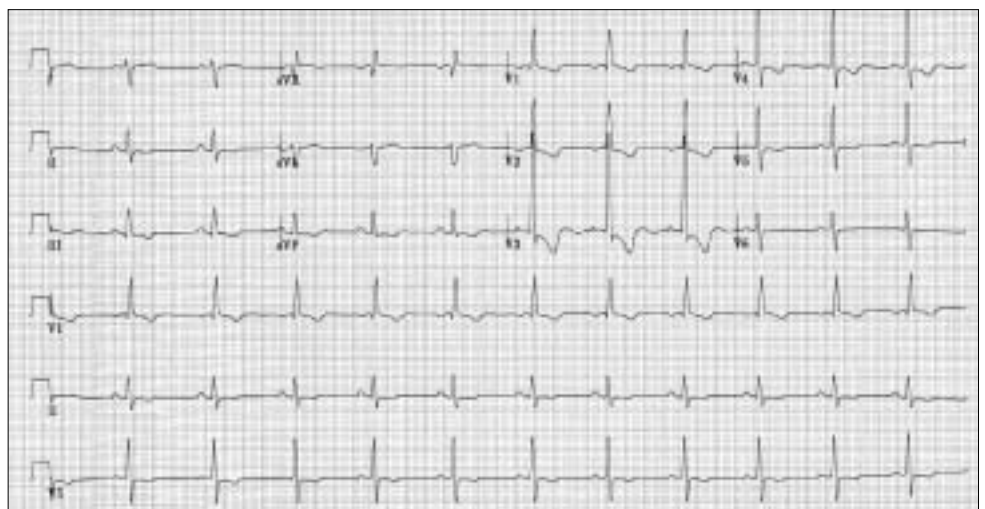
Při vyšetření **krevních plynů** u nemocných s PPH zjišťujeme chronickou respirační alkalózu a hypoxémii. Nález těžké hypoxémie většinou souvisí s nízkým minutovým srdečním výdejem nebo s přítomností pravo-levého zkratu při foramen ovale patens.

### 6.6. EKG

EKG nález je u pacientů s PPH nespecifický. Přítomnost EKG známek hypertrofie pravé síně a pravé komory (sklon elektrické osy srdeční doprava, poměr amplitudy R/S ve V1>1, poměr amplitudy R/S ve V6<1, P pulmonale, SI, QIII), stejně jako vyšší klidová frekvence, se považuje za nezávislý negativní prognostický faktor (obr. 10).



Obr. 9 RTG obraz u nemocné s těžkou primární plicní hypertenzí. Centrální kmeny plicnice jsou významně rozšířeny, truncus intermedius měří nejméně 20 mm, do periferie se cévní kmeny nápadně zužují, více v dolních polích. Srdce je zvětšeno a rotováno doleva. Levý obrys je napřímen a je tvořen zřejmě výhradně zvětšenou pravou komorou. Aortální knoflík nepromínuje, pod ním je nápadné vyklenutí způsobené prominujícím hlavním kmenem plicnice. Srdeční stín je rozšířen i v pravém nadbráničním úseku zvětšenou pravou síní. (Laskavě zapůjčil Doc. MUDr. Ort, CSc., Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK.)



Obr. 10 EKG u nemocné s těžkou primární plicní hypertenzí: P pulmonale, R/S ve V1>1, inkompletní blokáda pravého raménka Tawarova, naznačené deprese ST a negativní T ve svodech II, III, aVF, V1-5

## 6.7. Ventilační a perfuzní scintigrafie plic

Ventilační scintigrafie bývá u PPH normální. Na perfuzním scintigramu mohou být patrné drobné nesegmentární defekty. Jsou-li přítomny segmentární nebo subsegmentární defekty, měla by být provedena plicní angiografie.

## 6.8. Angiografie

Angiograficky u pacientů s PPH zjišťujeme dilataci velkých plicních cév se zúžením plicních cév na periférii. Nejsou defekty v náplni. Při diagnostických rozpacích lze odlišit chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi vyšetřením kolaterálního bronchopulmonálního řečiště. **Bronchopulmonální kolaterály** bývají vyvinuty právě u chronické tromboembolické plicní hypertenze.

## 6.9. Polysomnografie

Polysomnografie by měla být provedena u pacientů s podezřením na syndrom obstrukční spánkové apnoe (oběžní nemocní s excesivní denní spavostí a nočním chrápáním). Plicní hypertenzi má 20-40 % těchto pacientů.

## 6.10. Pravostranná katetrizace a testy akutní plicní vazodilatace

**Pravostranná katetrizace** slouží k definitivnímu stanovení plicní hypertenze, k její přesné kvantifikaci, k určení minutového srdečního výdeje, plicní cévní rezistence a k měření vazodilatační odpovědi při testu akutní plicní vazodilatace.

U nemocných s PPH zjišťujeme prekapilární plicní hypertenzi, většinou těžkou. Tlaky v plicnici nezřídka dosahují systémových tlaků nebo je i překračují. Minutový srdeční výdej bývá nízký a plicní cévní rezistence vysoká.

Při testu **akutní plicní vazodilatace** se hodnotí reaktivita plicních cév na podání vazodilatancia. Účelem je identifikovat nemocné se zachovalou funkční komponentou plicní cévní rezistence. U nich efekt dlouhodobé vazodilatační léčby blokátory kalciových kanálů převáží riziko nežádoucích účinků těchto preparátů. Testovat lze různými typy preparátů, které mají výrazný vazodilatační efekt v plicním řečišti a nevelký vazodilatační efekt v systémovém oběhu, rychlý účinek, krátký poločas a dobrou titrabilitu (NO, prostacyklin, acetylcholin, adenozin). Dávka testovací látky se postupně zvyšuje (tab. 5). Hodnotí se změny středního tlaku v plicnici (PAMP), srdečního indexu (CI) a indexu celkové plicní cévní rezistence (TPRi=PAMP/CI). K testu jsou indikováni nemocní s PAMP>30 mmHg a normálním tlakem v zaklínění, kteří mají systolický systémový krevní tlak vyšší než 90 mmHg.

Indikací k ukončení testu je:

- pokles systolického systémového tlaku pod 90 mmHg
- vzestup středního tlaku v pravé síni o 20-50 % vstupních hodnot
- pokles CI o 10 % vstupních hodnot
- pokles PAMP o 20 %
- pokles TPRi o 50 %
- dosažení maximální dávky testovacího vazodilatancia
- manifestace závažných nežádoucích účinků testovacího vazodilatancia

Výsledek testu se hodnotí jako:

- negativní: pokles PAMP o 0-9 % nebo pokles TPRi o 0-19 %
- mírně pozitivní: pokles PAMP o 10-19 % nebo pokles TPRi o 20-49 %
- významně pozitivní: pokles PAMP o 20 % a více nebo pokles TPRi o 50 % a více.

## 6.11. Laboratorní vyšetření

Rutiní laboratorní odběry zahrnují vyšetření jaterních testů, sérologické vyšetření protilátek proti hepatitidám, HIV a imunologické vyšetření k vyloučení systémového onemocnění. U nemocných s PPH můžeme zjistit nízký titr antinukleárních protilátek. Tento nálezný nesouvisí s přítomností systémového onemocnění.

## 6.12. Test šestiminutové chůze

Test šestiminutové chůze (6MWT) je jednoduchý, levný a snadno opakovatelný zátěžový test, který slouží k posouzení funkční kapacity, sledování efektu léčby a k odhadu prognózy onemocnění. Při testu se hodnotí vzdálenost, kterou nemocný dokáže ujít za 6 minut, monitoruje se tepová frekvence, krevní tlak a saturace krve kyslíkem. Výsledky testu dobře korelují s mírou plicní hypertenze a prognózou onemocnění.

## 6.13. Plicní biopsie

Výtěžnost plicní biopsie není velká. Diagnózu PPH lze ve většině případů stanovit s dostatečnou pravděpodobností na základě neinvazivních a hemodynamických vyšetření. Biopsie je indikována většinou pouze při diagnostických rozpacích k vyloučení vaskulitidy nebo intersticiálního plicního procesu jako příčiny plicní hypertenze.

## Dávkování testovacích vazodilatancí při testu akutní plicní vazodilatace

Tab. 5

Preparát	Iniciální dávka	Zvýšení dávky	Doba podání jednotlivé dávky	Maximální dávka
NO inh.	20 ppm	20 ppm	5 min	80 ppm
Prostacyklin i.v.	2 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min	16 ng/kg/min
Acetylcholin i.v.	1 mg/min	1-2 mg/min	10 min	10 mg/min
Adenozin i.v.	10 µg/kg/min	10-20 µg/kg/min	10 min	50 µg/kg/min

## 7. Léčba

PPH je nevyléčitelné, ale léčitelné onemocnění. Vývoj léčebných postupů v posledních 50 letech byl relativně velmi pomalý (tab. 6).

První pokusy léčebně ovlivnit PPH se datují do 50. let 20. století, kdy se empiricky zkoušelo podání řady látek s vazodilatačním účinkem s cílem ovlivnit tlak v plicnici. Užíval se tolazolin, acetylcholin, diazoxid, hydralazin, fentolamin, izoproterenol, nitráty, verapamil, nifedipin a diltiazem.

V 70. a 80. letech 20. století bylo provedeno několik malých nekontrolovaných studií s dlouhodobým podáním vazodilatancí

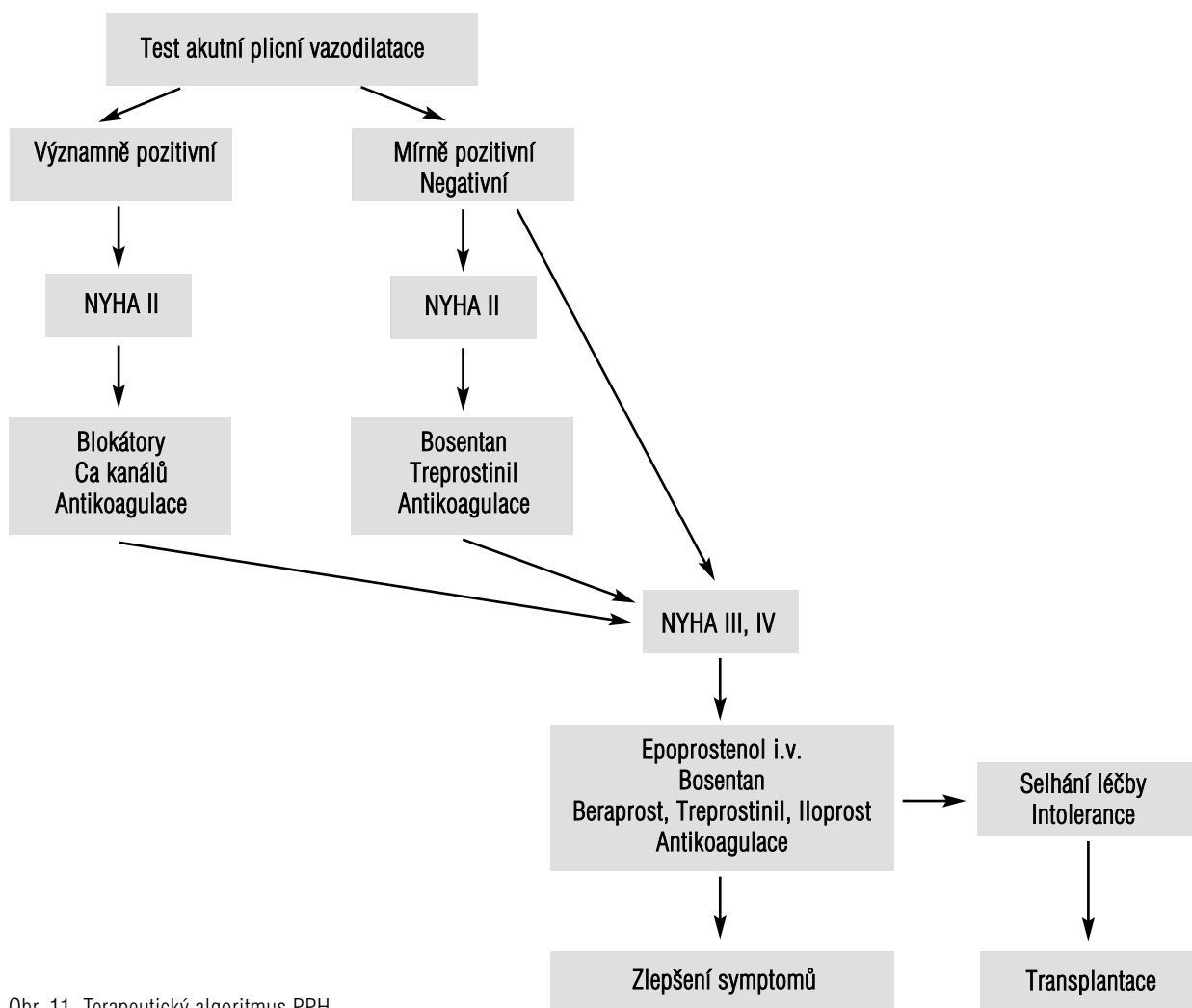
(sublingválně podávaný izoprenalin, dále diazoxid a hydralazin). Cílem studií bylo ověřit hypotézu, že vazokonstrikce je hlavní patogenetický mechanismus u PPH. Výsledky byly povzbudivé zejména v ovlivnění funkční zdatnosti a prognózy.

Během dalších deseti let byly publikovány práce o efektu antikoagulační léčby a terapii vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů u nemocných se zachovalou vazoreaktivitou.

### Vývoj léčebných postupů PPH

Tab. 6

1950-1980	Empirické užití vazodilatancí (tolazolin, acetylcholin, diazoxid, hydralazin, fentolamin, izoproterenol, nitráty, verapamil, nifedipin, diltiazem)
1970-1980	Nekontrolované studie s dlouhodobým podáním vazodilatancí
1980-dosud	Antikoagulační léčba Vysoké dávky blokátorů kalciových kanálů u nemocných s pozitivním testem akutní plicní vazodilatace Transplantace plic, srdce a plic
1990-dosud	Intravenózní léčba epoprostenolem Perkutánní balónková atriální septostomie
2000-dosud	Nové preparáty



Obr. 11 Terapeutický algoritmus PPH

Tento léčebný postup se označuje jako tzv. **konvenční léčba**, která rovněž zahrnuje podání diuretik a digoxinu u pacientů se srdečním selháním a oxygenoterapii u nemocných s hypoxémií.

Ve stejné době došlo také k rozvoji transplantační léčby PPH (transplantace plic, transplantace srdce a plic). Limitujícím faktorem však byl a do jisté míry stále je především nedostatek dárců orgánů.

V 90. letech 20. století byl v několika studiích dokumentován příznivý vliv kontinuální intravenózní infuzní léčby epoprostenolem. Terapie se označovala jako **nekonvenční léčba** pro komplikovaný způsob podání, který zahrnuje implantaci tunelizovaného katétru a kontinuální dávkování preparátu malou přenosnou infuzní pumpou. V tomto období bylo také referováno o efektu léčby perkutánní balónkovou atriální septostomií na několika malých souborech pacientů.

V posledních 3 letech bylo realizováno celkem 6 kontrolovaných zaslepených studií, které zahrnuly více jak 1100 pacientů s plicní arteriální hypertenzí. Zkoušelo se podání terbogrelu (inhibitor tromboxanu), analog prostacyklinu (subkutánní treprostinil, perorální beraprost, inhalační iloprost) a bosentanu, neselektivního antagonisty endotelinových receptorů (tab. 9).

Léčebné možnosti dostupné v poslední době umožňují nejen zmírnit symptomy, ale také příznivě ovlivnit prognózu nemocných. Cílem léčby je zasáhnout do klíčových patogenetických mechanismů, které vedou k progresi onemocnění: trombóza, vazokonstrikce a proliferace.

### 7.1. Blokátory kalciových kanálů

Léčba blokátory kalciových kanálů je indikována pouze v případě významné pozitivivity testu akutní plicní vazodilatace (15-25 % dospělých nemocných, až 40 % dětí). U těchto pacientů, jejichž onemocnění je zřejmě méně pokročilé, předpokládáme zachovanou funkční složku plicní cévní rezistence. Efekt dlouhodobé léčby blokátory kalciových kanálů je dokumentován v jediné studii, která randomizovala 64 pacientů s PPH. U pacientů s pozitivním vazodilatačním testem bylo 5leté přežívání 94 % ve srovnání s 55 % v případě negativního vazodilatačního testu a s 34 % u historických kontrol. Blokátory kalciových kanálů vedou ke zlepšení hemodynamiky a funkce pravé komory. Prognózu zlepšují pouze u pacientů s tlakem v pravé síni nižším než 10 mmHg. Léčba není vhodná u nemocných se srdečním indexem pod 2,1 l/min/m<sup>2</sup> a saturací smíšené žilní krve pod 63 %.

U pacientů s negativním vazodilatačním testem morfologické změny na plicních cévách převažují nad změnami funkčními. Zde pak dominují nežádoucí účinky blokátorů kalciových kanálů (systémová vazodilatace, negativně inotropní a proarytmogenní působení) nad jejich efektem na plicní hypertenzi. Pokles systémového tlaku v důsledku vazodilatace vede k poklesu koronární perfuze hypertrofické pravé komory a k poklesu dotížení špatně plněné levé komory s možnými fatálními důsledky. Amlodipin, na rozdíl od diltiazemu a nifedipinu, pravděpodobně nezvyšuje mortalitu u nemocných s PPH a srdečním selháním, studie s dlouhodobým podáváním však scházejí.

U nemocných s pozitivním testem akutní plicní vazodilatace se doporučují vysoké, maximálně tolerované dávky blokátorů kalciových kanálů (tab. 7). Optimální dávkování však není známo. U dětí jsou zpravidla užívány vyšší dávky blokátorů kalciových kanálů (vztaženo na tělesnou hmotnost) než u dospělých.

Titrace dávky má být pečlivě hemodynamicky monitorována. Iničiální dávka je 20 mg nifedipinu, případně 60 mg diltiazemu

u nemocných s tendencí k tachykardii. Každou další hodinu se podá opět tato dávka až do dosažení efektivní dávky, tj. do poklesu středního tlaku v plicnici o 20 %. V chronické léčbě se pak volí 50 % efektivní dávky 3-4x denně.

Někteří autoři upozorňují na skutečnost, že akutní vazoreaktivita nemusí vždy předpokládat chronickou vazoreaktivitu. Proto se doporučuje kontrolní katetrizační vyšetření po roce léčby blokátory kalciových kanálů. Pokud není patrný jasný hemodynamický efekt léčby, je vhodné volit v další strategii bosentan nebo prostacyklin.

### Dávkování blokátorů kalciových kanálů u PPH Tab. 7

Preparát	Denní dávka
Nifedipin	30 -360 mg
Diltiazem	120 -900 mg
Nicardipin	160 -240 mg
Amlodipin	10 -40 mg

### 7.2. Antikoagulace

Indikace antikoagulační léčby u PPH vychází z dokumentovaného prokoagulačního stavu a nálezu trombóz in situ u těchto nemocných. Navíc je riziko trombózy zvýšeno poklesem minutového srdečního výdeje, venostázou, limitovanou fyzickou aktivitou nemocných a léčbou diuretiky.

Klinická data, která dokládají efekt antikoagulační léčby u PPH, nejsou četná. Signifikantní zlepšení přežívání ve skupině antikoagulovaných pacientů dokumentují 2 retrospektivní a 1 prospektivní klinická studie. U nemocných s negativním vazodilatačním testem je dokumentováno dvojnásobné zlepšení tříletého přežívání ve skupině s antikoagulační léčbou. Cílové INR při léčbě warfarinem se má u PPH pohybovat v rozmezí 1,5-2, někteří autoři uvádějí 2-2,5. U plicní arteriální hypertenze asociované s vaskulitidami se při pozitivitě antifosfolipidových protilátek doporučuje cílové INR 3. Antikoagulačně léčení mají být všichni pacienti se středním tlakem v plicnici nad 30 mmHg, pokud není kontraindikace. Antikoagulační léčba je vhodná i u pacientů léčených prostacyklinem, nutná je pečlivá monitorace INR.

### 7.3. Diuretika

Diuretika významným způsobem zlepšují symptomy v souvislosti s městnáním při srdečním selhání. Zejména kličková diuretika sama však nevedou pravděpodobně k žádnému zlepšení prognózy, protože nezasahují do vlastních patogenetických mechanismů.

V dávkování diuretik u nemocných s PPH je třeba velké opatrnosti, neboť snižují předtížení pravé komory jako zásadní parametr určující minutový srdeční výdej. Dále mohou při redukci objemu krve navodit respirační alkalózu se zhoršením respirační insuficince. Diuretika také zvyšují viskozitu krve a tak potencují riziko trombotických komplikací.

Kličková diuretika je vhodné dávkovat několikrát denně, jednorázová dávka nemá překročit 40-60 mg furosemidu. Denní negativní bilance by neměla být vyšší než 1 l. Nevede-li k úspěchu konvenční dávka kličkového diuretika (do 160 mg furosemidu denně), je vhodná kombinace s thiazidovými a kalium šetřícími diuretiky.

#### 7.4. Oxygenoterapie

Hlavní efekt oxygenoterapie v podobě dlouhodobé domácí oxygenoterapie (DDOT) spočívá ve zlepšení oxygenace tkání. Přímé působení na plicní hemodynamiku je diskutabilní.

K léčbě jsou indikováni ti pacienti s PPH, kteří mají v klidu PaO<sub>2</sub> nižší než 8 kPa. K indikaci je dále nutno provést **kyslíkový test**, který spočívá v inhalaci kyslíku s průtokem 2 l/min, případně 3,5 l/min po dobu 30 minut. Hodnotí se, zda dojde ke zvýšení PaO<sub>2</sub> alespoň o 1 kPa. PaCO<sub>2</sub> se může mírně zvýšit, maximálně o 1 kPa. Postačuje-li k tomu průtok 2 l/min, je indikována DDOT koncentrátorem kyslíku. Při potřebě většího průtoku je indikována DDOT kapalným kyslíkem. Inhalace má trvat nejméně 15-16 hodin denně. Kontraindikací DDOT je kouření, absence hypoxémie, desaturace pouze při námaze a ve spánku a nespoupracující nemocný.

#### 7.5. Pozitivně inotropní látky

Přesvědčivá klinická data, která by opravňovala k chronické léčbě **digoxinem** u PPH, scházejí. Digoxin může u nemocných s PPH zvýšit minutový srdeční výdej a snížit hladinu cirkulujícího norepinefrinu, proto jej někteří autoři k chronické léčbě PPH užívají. Kritici této koncepce však upozorňují na skutečnost, že digoxin může naopak potencovat plicní vazokonstrikci a systolickou funkci pravé komory zlepšuje pravděpodobně pouze v případě současné systolické dysfunkce levé komory a tachyibrilace síní.

Intravenózní **dopamin** nebo **dobutamin** může akutně zlepšit symptomy pravostranného srdečního selhání, vliv na prognózu onemocnění není znám.

#### 7.6. Prostacyklin

**Prostacyklin** (prostaglandin I<sub>2</sub>) je hlavní produkt metabolismu kyseliny arachidonové v cévách. Jeho účinky zahrnují zejména vazodilataci v plicním i systémovém oběhu a inhibici agregace a adheze trombocytů cestou stimulace adenylátcyklázy, která vede ke zvýšení cyklického adenozinmonofosfátu (cAMP) v krevních destičkách. Je pravděpodobné, že prostacyklin působí antiproliferačně a brání cévní remodelaci. Farmakokinetika prostacyklinu vysvětluje obtíže, s nimiž je spojeno jeho klinické užití. V organismu podléhá rychlé hydrolyze a enzymatické degradaci, biologický poločas je 2-3 minuty. Neaktivní metabolity jsou vylučovány ledvinami.

**Epoprostenol** (Flolan®) je stabilní analog prostacyklinu, který v léčbě PPH poprvé užil Higenbottam v roce 1984. Byl

inspirován známým hemodynamickým účinkem prostacyklinu u zvířat. První léčenou pacientkou byla 27letá žena s PPH ve stádiu klidové dušnosti s cyanózou. Již krátkodobá léčba vedla k poklesu plicní cévní rezistence a ke zlepšení tolerance zátěže. Po 13 měsících kontinuální intravenózní léčby došlo k výraznému poklesu tlaku v plicnici, plicní cévní rezistence a ke zvýšení minutového srdečního výdeje. Pacientka byla schopna běžných denních aktivit.

Vzhledem ke krátkému biologickému poločasů je nutno epoprostenol podávat formou dlouhodobé kontinuální infuze do centrálního žilního katétru. Řada studií dokumentuje u léčených pacientů zlepšení funkční kapacity, hemodynamických parametrů, kvality života a přežívání - 3 roky přežívá až 75 % léčených nemocných proti 50 % neléčených (tab. 8).

Vazodilatační účinky epoprostenolu na plicní cirkulaci u pacientů v pokročilém stádiu PPH nejsou podstatné. Důležité je především působení antiproliferační, antiagregační a pozitivně inotropní.

Dlouhodobá kontinuální infuzní léčba epoprostenolem je indikována u nemocných s PPH ve III. a IV. stádiu funkční klasifikace NYHA, kteří mají systolický krevní tlak vyšší než 90 mmHg a mají negativní nebo mírně pozitivní test akutní plicní vazodilatace, nebo u nich došlo k selhání vazodilatační léčby blokátory kalciových kanálů.

Iniciální dávka epoprostenolu pro dlouhodobou infuzní léčbu se určí titrací preparátu. Dlouhodobá infuze do centrálního žilního katétru se pak zahajuje dávkou, která je o 4 ng/kg/min nižší než maximální tolerovaná dávka. Pokud je maximální tolerovaná dávka nižší než 5 ng/kg/min, pak je počáteční terapeutická dávka polovinou maximální tolerované dávky.

Epoprostenol se dává přenosnou pumpou, která musí splňovat tyto parametry: malá, lehká, dávkování preparátu po stupních 2 ng/kg/min s přesností 6 % aplikované dávky, alarm přerušování infuze a slabých baterií. Náhlé přerušování infuze v důsledku poruchy pumpy může vést k prudkému zhoršení stavu nemocného v důsledku rebound fenoménu. Proto se doporučuje, aby pacient měl k dispozici rezervní přístroj.

Epoprostenol je po rozpuštění relativně nestabilní. Nesmí být podáván v jedné infuzi současně s jinými preparáty. Roztok musí být chráněn před světlem a skladován při teplotě 2-8 °C. Expirace rozpuštěného preparátu je 48 hodin. Při pokojové teplotě zůstává roztok stabilní 8 hodin, při chlazení sáčky s ledem 24 hodin.

#### Kontrolované klinické studie s epoprostenolem u pacientů s plicní arteriální hypertenzí

Tab. 8

Studie	Epoprostenol PPH	Epoprostenol PPH	Epoprostenol PAH-sklerodermie
n	23	81	111
NYHA	III-IV	III-IV	III-IV
6MWT - průměr	226 m	293 m	255 m
6MWT - zlepšení o	45 m	47 m	94 m
Hemodynamické parametry	zlepšeny	zlepšeny	zlepšeny
Klinická zhoršení	redukce	redukce	nezměněno

Zkratky: PAH-plicní arteriální hypertenze, PPH-primární plicní hypertenze, n-počet pacientů, 6MWT-test šestiminutové chůze, NYHA-New York Heart Association

V důsledku tachyfyaxe je nutno dávku epoprostenolu během chronické léčby zvyšovat. Průměrná dávka na začátku léčby činí 4-8 ng/kg/min, po roce léčby asi 20 ng/kg/min. Nutnost vyšší dávky než 45 ng/kg/min se považuje za selhání léčby a nemocní jsou pak indikováni k transplantaci.

Vedle vlastních nežádoucích účinků epoprostenolu (bolesti čelistí, flush, bolesti hlavy, nauzea, hypotenze, tachykardie, bolesti na hrudi, trombocytopenie) jsou hlavním rizikem léčby lokální a systémové infekční komplikace v důsledku permanentního centrálního žilního katétru, a dále riziko poruchy infuzní pumpy. Podstatným problémem je také finanční náročnost léčby (2-3 miliony Kč ročně). Ze zkušeností na velkých souborech nemocných lze očekávat lokální infekční komplikaci v oblasti centrálního žilního katétru s pravděpodobností 22-68 % ročně u každého nemocného a pravděpodobnost sepse 0-39 %. Porucha pumpy nebo problémy s průchodností katétru se vyskytují v těchto souborech 2-3 x během roku u každého pacienta.

Léčba epoprostenolem je mimořádně náročná na úzkou spolupráci mezi nemocným, jeho rodinou a centrem, které řídí léčbu. Pacient a jeho rodina musí být vyškoleni v ošetřování katétru, v přípravě léku a v obsluze pumpy. Nezbytná je možnost telefonické konzultace s centrem, a to kdykoli. Pacient také telefonicky hlásí pravidelně v intervalu 1-2 týdny do centra svůj aktuální klinický stav, rychlost infúze, aktuální hodnotu INR a případně další údaje.

Klinické kontroly se provádí na začátku léčby každé 2 týdny, pak každé 2-3 měsíce. Echokardiografické vyšetření se provádí za 2 měsíce po zahájení léčby a pak každých 6 měsíců, nebo častěji, pokud je pacient symptomatický. Nejdelší dokumentované přežití nemocného léčeného infuzí epoprostenolu je 14 let. Původně se léčba epoprostenolem považovala za most k transplantaci plic. Dnes jde o terapii první volby a o neúčinnější alternativu transplantace u pacientů s těžkou PPH. Léčba epoprostenolem oddaluje nutnost transplantace až o 17 měsíců. Dále je dokumentováno zlepšení přežívání po transplantaci u nemocných, kteří byli před výkonem léčení epoprostenolem. Léčba epoprostenolem snižuje riziko měsíční mortality o 66 %, zatímco transplantace pouze o 18 %.

Epoprostenol je pro léčbu PPH dostupný v USA, Kanadě a v několika evropských zemích, v zemích bývalého východního bloku pouze v České republice.

**Treprostinil** (Remodulin®) je tricyklický benzidinový analog prostacyklinu, který je natolik stabilní, že může být podáván rozpuštěný ve fyziologickém roztoku za pokojové teploty. Je možná nejen intravenózní, ale také subkutánní aplikace. Právě subkutánní infuze je ve srovnání s intravenózní infuzí méně náročná na vybavení pumpou a zejména je prostá komplikací spojených s implantovaným centrálním žilním katétre. Poločas léku při intravenózním podání je 27 minut, při subkutánním podání 58-83 minut.

Efekt léčby treprostinilem u pacientů s plicní arteriální hypertenzí byl studován v několika menších studiích a zejména v rozsáhlé multicentrické studii, která zahrnuje celkem 469 nemocných (tab. 9). Treprostinil byl podáván subkutánně po dobu 12 týdnů v průměrné dávce 9,1 ng/kg/min. Ve skupině léčených došlo ke zlepšení tolerance zátěže a ke zlepšení hemodynamických parametrů ve srovnání s placebem. Zlepšení bylo zřetelnější u nemocných ve stádiu NYHA III, IV než ve stádiu NYHA II.

Nejčastějšími nežádoucími účinky při podání treprostinilu je bolest v místě infúze, lokální reakce a zvracení.

Treprostinil byl schválen FDA v USA pro léčbu pacientů s plicní arteriální hypertenzí ve stádiu NYHA II, III a IV.

Jako iniciační dávka se doporučuje 1,25 ng/kg/min, u nemocných s mírnou hepatopatií 0,625 ng/kg/min. V klinických studiích nebyl treprostinil podáván u nemocných s těžkou hepatopatií a renální insuficiencí. Dávku je možno titrovat podle dosaženého optimálního klinického efektu a minimálních nežádoucích účinků. Léčba nesmí být náhle přerušena a rovněž změna dávky musí být vždy provedena postupně, neboť v opačném případě hrozí zhoršení plicní hypertenze.

**Iloprost** (Ilomedin®) je stabilní analog prostacyklinu, který lze podávat intravenózně, perorálně a inhalačně. Kontinuální intravenózní infuze je u pacientů s PPH pravděpodobně stejně účinná jako léčba epoprostenolem, schází však větší zkušenosti. Perorální podání je limitováno rychlou degradací preparátu prostřednictvím  $\beta$ -oxidace ve stěně střeva a v játrech.

První zkušenosti s inhalační léčbou pocházejí z roku 1996. Inhalace iloprostu vede k výraznější akutní vazodilataci v plicním řečišti než inhalace NO. Účinek přetrvává 60-120 minut. Pro navození trvalého efektu na plicní cirkulaci je pak zapotřebí 6-12 inhalací denně. Inhalační léčba předpokládá takový charakter aerosolu, aby maximum léku dosáhlo úrovně alveolu. Optimální průměr kapének je proto 3-5  $\mu$ m. Systémové účinky iloprostu jsou udávány jako zanedbatelné.

Evropská multicentrická, randomizovaná a placebem kontrolovaná studie AIR (Aerosolized Iloprost Randomized Study) zahrnuje celkem 203 pacientů s primární plicní hypertenzí, plicní arteriální hypertenzí při systémových onemocněních a s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí ve funkčním stádiu NYHA III a IV (tab. 9). Ve skupině léčených pacientů, kteří inhalovali 6-9x denně 2,5-5  $\mu$ g iloprostu došlo po 12 týdnech k signifikantnímu zlepšení tolerance zátěže a ke zlepšení hemodynamických parametrů. K hlavním nežádoucím účinkům patřil flush, bolesti čelistí a synkopy.

Dlouhodobý efekt léčby iloprostem zůstává nadále předmětem diskuzí. Zatímco některé malé studie potvrzují příznivý vliv dlouhodobé léčby iloprostem, jiné vyznívají méně povzbudivě. Diskrepance lze snad vysvětlit individuální odpovědí na tuto léčbu. Pravděpodobně však inhalační aplikace intravenózní podání prostacyklinu v chronické léčbě zcela nenahrazuje, zejména u pokročilých onemocnění. Zájem se nyní soustředí na kombinaci léčby iloprostem a inhibitory fosfodiesterázy.

Iloprost se používá v Německu, Rakousku a Švýcarsku, v USA není dostupný. Inhalační podání pro indikaci plicní hypertenze dosud není v Evropské unii registrováno.

**Beraprost** je perorální stabilní analog prostacyklinu. Stabilita je dosaženo díky cyklopentabenzofuranylovému skeletu. Preparát je ve střevě rychle resorbován. Účinky na hemodynamiku se začínají projevovat za 15-30 minut, vrcholové plazmatické koncentrace dosahuje průměrně za 1,4 hodiny.

Některé malé studie u pacientů s PPH naznačují, že beraprost vede k poklesu tlaku v plicnici a k redukci plicní cévní rezistence, v některých případech signifikantně.

Do evropské multicentrické, prospektivní a placebem kontrolované studie ALPHABET (Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European Trial) bylo randomizováno celkem 130 pacientů s plicní arteriální hypertenzí (tab. 9).

<i>Studie</i>	<i>Treprostinil</i>	<i>ALPHABET</i>	<i>AIR</i>
n	469	130	203
Preparát	Terbogrel	Beraprost	Iloprost
Způsob podání	subkutánně kontinuální	per os 4x denně	inhalace 6-9x denně
NYHA	II-IV	II-III	III-IV
Etiologie	PPH, CHD PAH-sklerodermie	PPH, CHD, HIV PAH-sklerodermie	PPH, CTEPH PAH-sklerodermie
6MWT - průměr	327 m	372 m	324 m
6MWT - zlepšení o	19 m	45 m	57 m
Hemodynamické parametry	zlepšeny	nezměněno	zlepšeny
Klinická zhoršení	redukce	nezměněno	redukce

<i>Studie</i>	<i>Bosentan-pilotní</i>	<i>BREATHE-1</i>	<i>Terbogrel</i>
n	33	213	71
Preparát	Bosentan	Bosentan	Terbogrel
Způsob podání	per os 2x denně	per os 2x denně	per os 2x denně
NYHA	III	III-IV	II-III
Etiologie	PPH PAH-sklerodermie	PPH PAH-sklerodermie	PPH
6MWT - průměr	358 m	335 m	393 m
6MWT - zlepšení o	76 m	52 m	0
Hemodynamické parametry	zlepšeny	zlepšeny	nezměněno
Klinická zhoršení	redukce	redukce	zvýšení

Zkratky: PAH-plicní arteriální hypertenze, PPH-primární plicní hypertenze, CHD-vrozené zkratové srdeční vady, n-počet pacientů, CTEPH-chronická tromboembolická plicní hypertenze, 6MWT-test šestiminutové chůze, NYHA-New York Heart Association

Průměrná denní dávka beraprostu činila 80 µg. Ve skupině léčené beraprostem došlo po 12 týdnech ke zlepšení tolerance zátěže hodnocené testem šestimínutové chůze, signifikantně však pouze v podskupině nemocných s PPH. Hemodynamické parametry se signifikantně nezměnily.

Další randomizovaná studie s beraprostem v USA byla předčasně ukončena z administrativních důvodů. Zařazeno bylo více než 100 nemocných ve funkční stádiu NYHA II. Předběžné výsledky neukázaly statisticky významný rozdíl v toleranci zátěže mezi léčenou a placebovou skupinou.

Efekt beraprostu je podpořen jednoznačnými daty především u nemocných ve stupni II a III funkční klasifikace podle NYHA. Nemáme data o účinnosti perorální léčby v pokročilých stádiích onemocnění. Rovněž schází průkaz dlouhodobého účinku beraprostu v prospektivní randomizované a placebo kontrolované studii, ač výsledky malých nekontrolovaných studií jsou povzbudivé. Beraprost tak zůstane zřejmě rezervován především pro pacienty v časnějších stádiích onemocnění. Zatím byl schválen pro léčbu plicní arteriální hypertenze v Japonsku.

### 7.7. Antagonisté receptorů pro endothelin

**Bosentan** (Tracleer®) je duální antagonist receptorů pro endothelin-1 (receptory ET<sub>A</sub> a ET<sub>B</sub>). Bosentan má větší afinitu k receptoru ET<sub>A</sub>. Efekt léčby bosentanem u PPH je prokázán ve dvou klinických studiích, které srovnávaly bosentan a konvenční léčbu proti samotné konvenční terapii (tab. 9).

První multicentrická, dvojitě slepá a placebo kontrolovaná studie randomizovala 33 nemocných s PPH nebo s plicní arteriální hypertenzí při sklerodermii ve stádiu NYHA III. V léčené skupině dostávali pacienti bosentan 2x denně v dávce 62,5 mg

po dobu 4 týdnů a pak 2x denně v dávce 125 mg. U těchto nemocných došlo k signifikantnímu zlepšení tolerance zátěže a ke zlepšení hemodynamických parametrů: zvýšil se srdeční index, snížil se střední tlak v plicnici a klesla plicní cévní rezistence.

Studie BREATHE-1 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy for Pulmonary Hypertension) byla dvojitě slepá multicentrická placebo kontrolovaná a zahrnuje celkem 213 nemocných s PPH a plicní arteriální hypertenzí při sklerodermii. Zkoušely se dávky 2x denně 125 mg a 2x denně 250 mg proti placebo. U léčených pacientů došlo ke zlepšení tolerance zátěže a ke zlepšení hemodynamických parametrů. V podskupině plicní arteriální hypertenze u sklerodermie byl zaznamenán především trend ke stabilizaci tolerance zátěže proti placebo. Výsledky se zásadně nelišily při dávce 125 mg a 250 mg 2x denně.

Echokardiografická studie v rámci BREATHE-1 sledovala změny některých echokardiografických parametrů při léčbě bosentanem. Ve skupině léčených pacientů bylo patrné zlepšení systolické funkce pravé komory a zlepšení diastolické funkce levé komory.

Dlouhodobá léčba bosentanem v otevřené studii s více jak 150 nemocnými se ukazuje jako slibná.

Studie BREATHE-2 sledovala efekt léčby bosentanem v kombinaci s epoprostenolem u 33 nemocných s plicní arteriální hypertenzí. Ukazuje se, že kombinovaná léčba může být účinnější než léčba samotným epoprostenolem.

U dětí s plicní arteriální hypertenzí ve věku 4-17 let byl bosentan zkoušen jako monoterapie nebo v kombinaci s epoprostenolem (studie BREATHE-3). V obou případech došlo ke zlepšení hemodynamických parametrů po 12 týdnech léčby.

Zkušenosti s dlouhodobou léčbou bosentanem zatím nejsou příliš četné. Hlavním limitujícím faktorem při dlouhodobém podávání je potenciální hepatotoxicita. Bosentan je kontraindikován u portopulmonální hypertenze.

K hlavním nežádoucím účinkům bosentanu patří reverzibilní a na dávce závislá hepatopatie. Kontrola jaterních testů je nutná po 2 týdnech od zvýšení dávky a dále v měsíčních intervalech během léčby. K normalizaci testů vede redukce dávky nebo přerušování léčby. Bosentan dále vzácně navozuje anémii, interaguje s podáváním cyklosporinu A a je teratogenní.

V listopadu 2001 byl bosentan schválen FDA pro léčbu symptomatické plicní arteriální hypertenze s podmínkou pravidelného monitorování jaterních testů v měsíčních intervalech. Dále je preparát schválen v Kanadě, Švýcarsku a v Evropské unii. Doporučené dávkování je 62,5 mg 2x denně po dobu 4 týdnů a dále 125 mg 2x denně.

**Sitaxsentan** je selektivní perorální antagonistu endothelinového receptoru ET<sub>A</sub>. Jeho efekt v léčbě plicní arteriální hypertenze se zkouší v USA ve studii s více jak 180 nemocnými. Předběžné výsledky ukazují příznivý vliv u pacientů s PPH.

**Ambisentan** (BSF208075) je dalším selektivním antagonistou receptoru ET<sub>A</sub>. Bude testován také u plicní arteriální hypertenze asociované s HIV infekcí.

## 7.8. NO a L-arginin

Inhalace NO vede k významné akutní vazodilataci v plicním řečišti. Dlouhodobá inhalace NO zlepšuje toleranci zátěže. Technika kontinuální inhalace je však obtížná, nepraktická a vzhledem k charakteru plynu potenciálně nebezpečná.

NO je syntetizován z aminokyseliny **L-argininu** působením NO syntázy. Při intravenózním podávání L-argininu u plicní hypertenze byl pozorován pokles plicní cévní rezistence v důsledku zvýšení produkce endogenního NO. Efekt perorálního podání L-argininu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí je v současné době zkoušen v multicentrické placebem kontrolované studii PHAST.

## 7.9. Inhibitory fosfodiesterázy

Savčí fosfodiesterázy se vyskytují v 11 izoenzimech. Izoenzymy 3 a 4 se podílejí na hydrolýze cAMP a méně cGMP. Druhý posel cAMP je odpovědný za zprostředkování vazodilatace navozené prostacyklinem a cGMP je druhým poslem ve vazodilatační reakci navozené NO. **Tolafentrin** je inhibitor fosfodiesterázy 3 a 4. Krátkodobé podání prodlužuje a zesiluje hemodynamický efekt navozený inhalací prostacyklinu, zkušenosti s dlouhodobým podáním však scházejí.

**Sildenafil** (Viagra®) je perorální selektivní inhibitor fosfodiesteráz 5 a 6. Fosfodiesteráza 5, která je specifická pro cGMP, se vyskytuje zejména v corpora cavernosa a dále hojně v plicních cévách, podstatně méně v cévách systémové cirkulace. Inhibice fosfodiesterázy 5 nevede pouze ke zvýšení intracelulární koncentrace cGMP, ale také ke zvýšení cAMP cestou inhibice fosfodiesterázy 3 prostřednictvím cGMP. Je známo, že sildenafil potencuje vazodilatační efekt prostacyklinu. V současné době probíhá multicentrická studie se sildenafilem u plicní arteriální hypertenze. Přípravuje se studie, která má hodnotit efekt kombinace epoprostenolu a sildenafilu u plicní arteriální hypertenze. Dlouhodobé podání však může být zásadním způsobem komplikováno ireverzibilním poškozením retiny při inhibici fosfodiesterázy 6.

## 7.10. Terbogrel

Terbogrel je perorální antagonistu receptorů pro tromboxan a inhibitor tromboxan syntázy. V důsledku inhibice syntézy tromboxanu dochází ke zvýšení syntézy prostacyklinu.

Efekt terbogrelu u PPH ve stádiu NYHA II a III byl sledován v multicentrické, randomizované a placebem kontrolované studii (tab. 9). Randomizace pacientů byla předčasně ukončena pro výskyt významných nežádoucích účinků v léčené skupině (nevysvětlitelné bolesti dolních končetin). Nebylo pozorováno zlepšení tolerance zátěže a zlepšení hemodynamických parametrů, ač laboratorně bylo prokázáno významné snížení metabolitů tromboxanu a mírné zvýšení metabolitů prostacyklinu u léčených jedinců. Vysvětlení neúspěchu studie může spočívat ve skutečnosti, že terapeutické koncentrace prostacyklinu v séru u PPH mnohonásobně překračují ty, kterých je dosaženo inhibicí syntézy tromboxanu.

## 7.11. ACE-inhibitory

Léčba ACE-inhibitory u PPH je ve fázi klinického zkoušení. Předpokládá se, že malé dávky ACE-inhibitorů (subterapeutické), které nevedou k systémové hypotenzi, mohou bránit proliferaci hladkých svalů a tak zpomalit progresi remodelace plicních cév. ACE-inhibitory také prostřednictvím bradykininu zvyšují uvolňování prostacyklinu a NO.

## 7.12. Perkutánní balónková atriální septostomie

Perkutánní balónková atriální septostomie je invazivní terapeutickou metodou, při níž se katetrizačně vytvoří arteficiální pravolevý zkrat na úrovni mezisíňového septa. K léčbě jsou indikováni nemocní, kteří splňují tato kritéria:

- intaktní mezisíňová přepážka nebo restriktivní foramen ovale patens
- opakované synkopy a progredující pravostranné srdeční selhání při maximální konzervativní léčbě
- střední tlak v pravé síni nad 20 mmHg
- index celkové plicní cévní rezistence nad 55 WU/m<sup>2</sup>
- pravděpodobnost ročního přežívání méně jak 40 %
- saturace tepenné krve kyslíkem nejméně 90 %

Hemodynamickým efektem je sice bezprostřední zvýšení minutového srdečního výdeje a redukce žilní kongesce spojená se zlepšením symptomatologie a snad i s několikaměsíčním zlepšením prognózy, žádný z patogenetických mechanismů vzniku plicní hypertenze však není dotčen. Výkon je navíc zatížen značnou mortalitou. Je tedy pouze paliativním mostem k transplantaci plic.

## 7.13. Transplantace plic

Transplantace plic představuje efektivní léčbu u nemocných v terminálním stádiu PPH po vyčerpání všech ostatních dostupných léčebných možností. V letech 1981-1998 bylo provedeno na světě více jak 1000 transplantací jedné plíce, obou plic, srdce a plic z indikace PPH. Není bezpodmínečně nutné provádět trasplantaci srdce a plic, neboť ze zkušeností u nemocných s tromboembolickou plicní hypertenzí, kteří podstoupili tromboendarterektomii, je známo, že změny na pravé komoře jsou při výrazném poklesu tlaku v plicnici do 3-6 měsíců reverzibilní. Z hlediska pooperačních komplikací se snad jako výhodnější jeví transplantace obou plic než transplantace jedné plíce. Vysoká operační mortalita (16-29 %) je dána závažností základního



onemocnění. Jeden rok přežívá 65-75 %, 3 roky v 55-60 % a 5 let 40-45 % operovaných.

K zařazení na čekací listinu jsou indikováni nemocní ve funkčním stádiu III-IV dle NYHA klasifikace při maximální konzervativní léčbě, se vzdáleností dosaženou při testu šestimínutové chůze méně jak 400 m, při selhání léčby prostacyklinem nebo při jeho intoleranci, se středním tlakem v plicnici více jak 55 mmHg, saturací smíšené žilní krve pod 63 %, tlakem v pravé síni nad 10 mmHg a se srdečním indexem vyšším jak 2. Obecně lze říci, že na čekací listinu by měli být zařazeni pacienti, jejichž odhadnutá prognóza je srovnatelná s čekací dobou.

Kontraindikací transplantace je:

- těžké systémové onemocnění
- systémová infekce
- akutní infekce v době transplantace
- dlouhodobá kortikoterapie v denní dávce vyšší než ekvivalent 20 mg Prednisonu
- maligní onemocnění i v remisi kratší než 5 let
- multiorgánové selhání
- diabetes mellitus s orgánovými komplikacemi
- kachexie s IBW (ideální tělesná hmotnost) <70 % nebo obezita s IBW >130 %
- kouření (nutná je abstinence alespoň 6 měsíců), alkoholismus a abúzus drog
- psychická labilita a nejisté sociální zázemí

#### 7.14. Režimová opatření

Z režimových opatření je nutný klidový režim. Není vhodný pobyt ve vysokých nadmořských výškách.

Těhotenství se zásadně nedoporučuje, neboť zhoršuje významně hemodynamické poměry u nemocných s PPH. Proto je nezbytná účinná antikoncepce. Hormonální antikoncepce není vhodná, protože zvyšuje riziko trombotických komplikací. Naopak hormonální substituce u postmenopauzálních žen pravděpodobně riziko nezvyšuje. Bariérové metody jsou nespolehlivé. Jako nejúčinnější antikoncepční metoda se doporučuje laparoskopický podvaz vejcovodů.

Všichni pacienti s PPH by měli být očkováni proti chřipce.

#### 7.15. Strategie léčby PPH

O způsobu léčby konkrétního pacienta rozhodne výsledek testu akutní plicní vazodilatace (obr. 11). V případě jeho významné pozitivity u nemocných ve stádiu NYHA I, II a III je indikována léčba blokátory kalciových kanálů a léčba antikoagulační. V ostatních případech se doporučuje postupovat následně:

#### NYHA I

Pacienti s PPH ve funkčním stádiu NYHA I nebyli zahrnuti do žádné studie s novými preparáty. Pokud je vzdálenost dosažená při testu šestimínutové chůze větší jak 500 m, doporučuje se nemocné pouze pečlivě sledovat. V budoucnu bude jistě nezbytné studovat případný efekt léčby onemocnění již v tomto stádiu.

#### NYHA II

U těchto pacientů byl úspěšně zkoušen treprostinil a bosentan. Jako lék první volby se jeví perorální bosentan, limitující je však hepatopatie a lékové interakce.

#### NYHA III

Nemocní s PPH ve funkčním stádiu NYHA III byli zahrnuti do všech zmiňovaných randomizovaných studií s novými preparáty. Lékem první volby je i u těchto nemocných perorální bosentan a případně beraprost. Další možností je subkutánní treprostinil a inhalační iloprost. Nejúčinnějším lékem s jasně prokázaným zlepšením prognózy nemocných je intravenózní epoprostenol.

V optimálním případě by účinná léčba měla vést k prodloužení vzdálenosti dosažené při testu šestimínutové chůze nad 450-500 m a funkční stádium nemocného by se mělo zlepšit na NYHA II.

#### NYHA IV

Lékem volby zůstává kontinuální intravenózní léčba epoprostenolem. Jako slibná se do budoucna může jevit kombinovaná léčba, např. epoprostenol a bosentan.

Při selhání léčby epoprostenolem mají být nemocní zařazeni na čekací listinu k transplantaci. Za selhání se považuje situace, kdy po 3 měsících léčby epoprostenolem nedojde ke zlepšení funkční zdatnosti a/nebo nedojde k poklesu celkové plicní rezistence alespoň o 30 %. Dále se za selhání léčby epoprostenolem udává nutnost dávky léku vyšší jak 45 ng/kg/min.

**V léčbě PPH u dětí** se postupuje podobně jako u dospělých na základě testu akutní plicní vazodilatace při srdeční katetrizaci. Až 40 % dětí reaguje pozitivně a ty jsou pak léčeny blokátory kalciových kanálů. V ostatních případech je indikována léčba prostacyklinem, nejčastěji epoprostenolem. Děti většinou vyžadují vyšší dávky než dospělí, ale výsledky jsou příznivější. Nežádoucí účinky se od dospělých neliší. Ve věku do 8 let někteří autoři doporučují subkutánní treprostinil. Indikace aktivoagulační léčby je stejná jako u dospělých.

Celosvětovým trendem je soustředit péči o nemocné s PPH do **specializovaných center** s návazností na centra transplantáční. Účelem je získání maxima zkušeností s diagnostikou a léčbou tak vzácného a závažného onemocnění jako je PPH.

## 8. Prognóza

Prognóza neléčených pacientů s PPH je velmi závažná. U dospělých není závislá na věku, pohlaví a délce trvání symptomů v době stanovení diagnózy. Ve skupině 137 nemocných z Velké Británie byla průměrná délka života 3,4 roku, ve skupině 200 nemocných sledovaných v USA 2,5 roku od stanovení diagnózy. Jako průměrná doba přežití od stanovení diagnózy se uvádí 2,8 roku.

Prognóza závisí na výši tlaku v plicnici a plicní cévní rezistenci, na výši tlaku v pravé síni, funkci pravé komory, velikosti

minutového srdečního výdeje, saturací smíšené žilní krve kyslíkem, funkční zdatnosti a na vazodilatační odpovědi plicních cév. Nejspolehlivějším prediktivním ukazatelem je pravděpodobně střední tlak v pravé síni. Pokud je střední tlak v pravé síni do 10 mmHg, většina pacientů přežívá 4 roky. Nemocní se středním tlakem v pravé síni nad 20 mmHg, středním tlakem v plicnici nad 85 mmHg, srdečním indexem pod 2 l/kg/min, saturací smíšené žilní krve pod 63 % a klidovými symptomy mají prognózu řádově několik týdnů.

U dětí je prognóza neléčeného onemocnění horší, průměrná doba přežití činí zhruba 1 rok. Na rozdíl od dospělých je věk, v němž je diagnóza stanovena, nejdůležitějším prognostickým faktorem. Naproti tomu hemodynamické parametry s prognózou onemocnění v dětském věku korelují méně než u dospělých.

Nemocní, kteří mají pozitivní vazodilatační test, dobrou

funkční zdatnost a jsou současně léčeni blokátory kalciových kanálů a antikoagulancii mají až 70-95 % pravděpodobnost přežití 5 let. Léčba epoprostenolem vede ke zlepšení prognózy pacientů s fixovanou plicní hypertenzí. Pětileté přežívání je srovnatelné, podle některých autorů dokonce lepší, než u pacientů po transplantaci plic.

**Prognóza léčených nemocných s PPH** (Zdroj: kapitola 10, reference č. 5)

Tab. 10

Roky od diagnózy	NYHA III, IV, konvenční léčba % přežití	NYHA III, IV, epoprostenol % přežití
1	77	87
2	52	73
3	41	63
4	30	
5	27	54

**Negativní prognostické faktory u PPH**

Tab. 11

Klinické	Hemodynamické
Věk < 14 nebo > 65 let	Saturace smíšené žilní krve kyslíkem < 63 %
NYHA III a IV	Srdeční index < 2,1 l/min/m <sup>2</sup>
NYHA I, II	Tlak v pravé síni > 10 mmHg
NYHA III	Ztráta vazodilatační odpovědi
NYHA IV	
Synkopy	
Hemoptýza	
Známky pravostranné srdeční insuficience	

## 9. Situace v ČR

V ČR je běžně dostupná tzv. konvenční léčba PPH (blokátory kalciových kanálů, antikoagulancia, oxygenoterapie formou DDO, léčba srdečního selhání). Je rovněž dostupná transplantace plic. Epoprostenol (Flolan®) byl v ČR registrován v roce 2001 a k 1. 7. 2002 byl pro vybraná pracoviště kategorizován. Bosentan (Tracleer®) je v indikovaných případech v ČR také možno podávat, ač dosud není registrován. Iloprost (Ilomedin®) je v ČR registrován pro léčbu končetinové ischemie, pro léčbu PPH nikoli.

Na II. interní klinice VFN a 1. LF UK vzniklo **Centrum pro primární plicní hypertenzi**, které se problematice PPH věnuje od roku 1999. Cílem je dispenzarizovat nemocné s PPH a dalšími formami plicní arteriální hypertenze z celé ČR, vést adekvátně jejich léčbu ve všech klinických stádiích, mimo jiné v úzké spolupráci s transplantačním centrem na III. chirurgické klinice 1. LF UK a FN Motol. Centrum se také podílí na výzkumu PPH, vytváří registr nemocných s PPH a spolupracuje s jinými podobnými centry v zahraničí.

Do centra je vhodné odesílat pacienty s gradientem regurgitace na trikuspidální chlopní nad 40 mmHg, u nichž je běžně dostupnými vyšetřovacími metodami vyloučena plicní žilní hypertenze, hypoxická plicní hypertenze a chronická tromboembolická plicní hypertenze. Rovněž je vhodné odeslat nemocné s gradientem regurgitace na trikuspidální chlopní 30-40 mmHg, u nichž během echokardiografického sledování ve spádovém

zařízení dojde k manifestaci symptomů v možné souvislosti s plicní hypertenzí nebo dojde k progresi echoardiografického nálezu a nejsou u nich současně přítomny známky plicní žilní, hypoxické nebo chronické tromboembolické plicní hypertenze.

Centrum pro PPH umožňuje léčbu na úrovni současného medicínského poznání nemoci. Vedle tzv. konvenční léčby je k dispozici bosentan pro pacienty ve stádiu NYHA II a III, jako na jediném pracovišti v ČR epoprostenol pro nemocné ve stádiu NYHA III a IV, a při vyčerpání farmakoterapie jsou pacienti indikováni k transplantaci plic.

### Kontakt:

**Centrum pro primární plicní hypertenzi**  
(MUDr. Pavel Jansa - koordinátor)

**II. interní klinika VFN a 1. LF UK**

**U nemocnice 2**

**128 08 Praha 2**

**Tel.: 224 962 605**

**Fax: 224 912 154**

**GSM: 728 717 041**

**Email: info@pph.cz**

**www.pph.cz**

## 10. Literatura

1. Archer S, Rich S:  
Primary pulmonary hypertension.  
*Circulation* 2000, 102: 2781-2791
2. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al.:  
A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension.  
*N Engl J Med* 1996, 334: 296-301
3. Bando K, Armitage JM, Paradis IL et al.:  
Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension.  
*J Thorac Cardiovasc Surg* 1994, 108: 1056-65
4. Conte, J.V., Gaine, S.P., Orens, J.B. et al.:  
The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation.  
*J Heart Lung Transplant* 1998, 17: 679-685
5. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayers SM et al.:  
Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry.  
*Ann Intern Med* 1991, 115: 343-349
6. De Caestecker M, Meyrick B:  
Bone morphogenetic proteins, genetics and the pathophysiology of primary pulmonary hypertension.  
*Respir Res* 2001, 2: 193-197
7. Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension 1998. [www.who.int](http://www.who.int)
8. Fishman AP:  
Etiology and pathogenesis of primary pulmonary hypertension.  
*Chest* 1998, 114: 242S-247S
9. Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al.:  
Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis.  
*Circulation* 1984, 70: 580-587
10. Gaine SP, Rubin LJ:  
Primary pulmonary hypertension.  
*Lancet* 1998, 352: 719-725
11. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al.:  
Effect of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A randomised double-blind placebo-controlled trial.  
*J Am Coll Cardiol* 2002, 39: 1496-1502
12. Galie N, Manes A, Branzi A:  
Emerging medical therapies for pulmonary arterial hypertension.  
*Prog Cardiovasc Dis* 2002, 45: 213-224
13. Galie N, Torbicki A:  
Pulmonary arterial hypertension: New ideas and perspectives.  
*Heart* 2001, 85: 475-480
14. Galie N, Ussia G, Passarelli P et al.:  
Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension.  
*Am J Cardiol* 1995, 75: 55A-62A
15. Herner SJ, Mauro LS:  
Epoprostenol in primary pulmonary hypertension.  
*Ann Pharmacother* 1999, 33: 340-347
16. Higenbottam TW, Wheeldon D, Wells F et al.:  
Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin).  
*Lancet* 1984, 1: 1046-1047
17. Higenbottam TW, Spiegelhalter D, Scott JP et al.:  
Prostacyclin (epoprostenol) and heart-lung transplantation as treatment for severe pulmonary hypertension.  
*Br Heart J* 1993, 70: 366-370
18. Hoepfer MM, Galie N, Simonneau et al.:  
New treatments for pulmonary arterial hypertension.  
*Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165: 1209-1216
19. Jansa P, Susa Z, Aschermann M:  
Centrum pro primární plicní hypertenzi-naše první zkušenosti.  
*Cor Vasa* 2000, 42: 516-517
20. Jonnes DK, Higenbottam Wallwork J:  
Treatment of primary pulmonary hypertension with intravenous epoprostenol (prostacyclin).  
*Br Heart J* 1987, 57: 270-278
21. Klings ES, Farber H:  
Current management of primary pulmonary hypertension.  
*Drugs* 2001, 61: 1945-1956
22. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM et al.:  
Reduction of pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension.  
*N Engl J Med* 1998, 338: 273-277
23. Nagaya N, Uematsu M, Oya H et al.:  
Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension.  
*Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163: 887-891
24. Olschewski H, Ghofrani AH, Schmehl T et al.:  
Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension.  
*Ann Intern Med* 2000, 132: 435-443
25. Olschewski H, Simonneau G, Galie N:  
Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension.  
*N Engl J Med* 2002, 347: 322-329
26. Pielsticker EJ, Martinez FJ, Rubenfire M:  
Lung and heart-lung transplant practice patterns in pulmonary hypertension centers.  
*J Heart Lung Transplant* 2001, 20: 1297-1304
27. Rabinovitch M, Haworth SG, Castaneda AR et al.:  
Lung biopsy in congenital heart disease: A morphometric approach to pulmonary vascular disease.  
*Circulation* 1978, 58: 1107-1122
28. Ricciardi MJ, Rubenfire M:  
How to manage primary pulmonary hypertension.  
*Postgraduate medicine* 1999, 105, 3: 45-56

29. Riedel M:  
Genetika a patogeneze primární plicní hypertenze.  
Cor Vasa 2001, 43: 415-418
30. Riedel M:  
Choroby plicního oběhu.  
Galén, Praha, 2000, 295s.
31. Rich S, Kaufmann E, Levy PS:  
The effect of high doses of calcium-channel blockers  
on survival in primary pulmonary hypertension.  
N Engl J Med 1992, 327: 76-81
32. Robbins IM, Christman BW, Newman JH et al.:  
A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol  
in patients with primary pulmonary hypertension.  
Chest 1998, 114: 1269-1275
33. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al.:  
Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension.  
N Engl J Med 2002, 346: 896-903
34. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M et al.:  
Treatment of primary pulmonary hypertension with  
continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin).  
Ann Intern Med 1990, 112: 485-491
35. Schenk P, Petkov V, Madl C et al.:  
Aerosolized iloprost therapy could not replace long-term  
iv epoprostenol (prostacyclin) administration in severe  
pulmonary hypertension.  
Chest 2001, 119: 296-300
36. Shapiro SM, Oudiz RJ, Tiesheng C et al.:  
Primary pulmonary hypertension: Improved long term effects  
and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion.  
J Am Coll Cardiol 1997, 30: 343-349
37. Simonneau G, Barst RJ, Galie N:  
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: 800-804
38. Widimský J, Widimský P:  
Základy invazivní hemodynamiky.  
Triton, Praha, 1999, 78s.

# PRIMÁRNÍ PLICNÍ HYPERTENZE

Autoři:

MUDr. Pavel Jansa

Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., F.E.S.C.

Doc. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Upozornění:

Nakladatel nenes žádnou odpovědnost za údaje o použití léků, či jejich indikacích, kotraindikacích, dávkování a aplikačních formách. Nakladatel vylučuje jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu případných škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý lékař je povinen se důsledně řídit informacemi výrobců léčiv, zejména schváleným Souhrnem informací o přípravku, který chce aplikovat.

Toto dílo je zákonem chráněno.

Každé jeho užití mimo hranice zákona je nepřipustné a trestné.

Týká se to zvláště reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem.

K jakémukoli využití díla je nutný písemný souhlas nakladatele, který stanoví podmínky využití díla.