

Plicní arteriální hypertenze

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

Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika kardiologie a angiologie
Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty UK, Praha

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). Změny na úrovni plicní mikrocirkulace vedou u PAH k rozvoji prekapilární plicní hypertenze, která bez léčby rychle progreduje, vede k pravostrannému srdečnímu selhání a posléze k úmrtí nemocného. Až do poloviny 90. let 20. století terapeutické postupy používané u PAH (léčba srdečního selhání, nespecifická vazodilatační a případně antikoagulační léčba) nebyly příliš úspěšné. Situace se významně změnila zavedením intravenózního prostacyklinu do léčby PAH, později zavedením jeho analog a perorálně podávaných antagonistů receptorů pro endotelin a inhibitorů fosfodiesterázy 5. Vedle monoterapie se v posledních letech specifické vazodilatační léky u PAH podávají nejen v monoterapii, ale také v kombinačních schématech. Specifická farmakoterapie signifikantně zlepšuje nejen symptomy a funkční zdatnost nemocných, ale rovněž jejich prognózu. Velkým problémem zůstává pozdní diagnóza PAH. Příčinou je zejména nespecifická a pozdě se manifestující symptomatologie. 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. Trendem v péči o nemocné s PAH je její centralizace. V ČR je péče o tyto pacienty soustředěna na II. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze a na Klinice kardiologie Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze.

Klíčová slova: plicní arteriální hypertenze, prostacyklin, antagonisté endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5.

Pulmonary arterial hypertension

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is primary disease of pulmonary arterioles, which arises from unknown causes (idiopathic and familiar PAH) or it is associated with known cause (connective tissue diseases, liver diseases, congenital heart diseases, HIV infection, anorexigen intake). Changes in the pulmonary circulation lead to precapillary pulmonary hypertension, which progresses quickly without therapy, leads to right heart failure and death. Up to the mid-nineties the therapeutic procedures used in PAH (treatment of heart failure, nonspecific vasodilator and anticoagulant therapy) have not been successful. The introduction of intravenous prostacyclin and later its analogs and the orally administered endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase-5 inhibitors changed the situation significantly. In recent years the specific vasodilator therapy is used not only as monotherapy but also as combination therapy. Specific pharmacotherapy significantly improves not only symptoms and functional capacity, but also prognosis of the patients. The late diagnosis of PAH remains as important problem. The cause of this problem is late and nonspecific manifestation of the symptoms. The basic assessment used to detect PAH is doppler echocardiography. Echocardiography should be regularly performed in patients with increased risk of PAH. The right heart catheterization is necessary to establish definitive diagnosis. Centralization is trend in the management of patients with PAH. In the Czech Republic the treatment of PAH is centralized on 2nd Internal Clinic of the General University Hospital and Charles University in Prague and on the Cardiology Clinic of Institute of Clinical and Experimental Medicine in Prague.

Key words: pulmonary arterial hypertension, prostacyclin, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors.

Interv Akut Kardiolog 2009; 8(2): 81–86

Klasifikace a epidemiologie

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 nad 30 mm Hg při zátěži, normálním tlakem v zaklínění a plicní cévní rezistencí nad 3 WU (Woodovy jednotky). Zvýšení tlaku v plicnici u PAH bez léčby většinou rychle progreduje a postupně vede k selhání pravé komory srdeční.

Hlavní změny v oblasti plicní mikrocirkulace u pacientů s PAH zahrnují vazokonstrikci, cévní remodelaci a trombózu v důsledku re-

lativní nadprodukce faktorů s účinky vazokonstrikčními, růstovými a trombogenními nadfaktory s účinky vazodilatačními, antiproliferačními a antitrombotickými při endoteliální dysfunkci.

Klasifikace plicní hypertenze byla opakovaně modifikována, naposledy významněji v roce 2003 a v roce 2008. V současnosti používané klasifikační schéma chronické plicní hypertenze dělí onemocnění charakterizovaná přítomností plicní hypertenze na 5 skupin podle patofyziologie a zejména odpovědi na léčbu. První skupinu představuje PAH, další skupiny zahrnují 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 (tabulka 1) (1).

Do skupiny PAH je řazena především idiopatická a familiární PAH (popsána již v roce 1891 jako skleróza plicní artérie a později známá především jako primární plicní hypertenze), a dále řada stavů, které se idiopatické PAH podobají klinickým obrazem a léčbou a jejichž vznik je asociován se známým vyvolávajícím faktorem (vrozené zkratové srdeční vady, systémová

onemocnění pojiva, některá jaterní a infekční onemocnění, abúzus některých anorektik).

Idiopatická a familiární PAH představuje zhruba 43 % populace PAH, jejíž minimální prevalence v dospělé evropské populaci se odhaduje na 15 případů na milion obyvatel. Idiopatická PAH se v populaci vyskytuje s roční incidencí 2–5 případů, podle NIH (National Institute of Health) registru jsou častěji postiženy ženy (1,7× častěji). Familiární forma tvoří 6–10 % případů PAH. Familiární výskyt PAH byl v literatuře dokumentován velmi časně po prvním popisu onemocnění již v roce 1954. Během dalších desetiletí byly publikovány práce popisující další rodiny postižené tímto onemocněním. Vývoj v genetickém mapování genů pro dědičná onemocnění v 90. letech 20. století umožnil systematické hledání genů zodpovědných za výskyt PAH. Analýza v genomovém reginonu na chromozómu 2q31–32 prokázala mutace v genu BMPR2 (Bone morphogenetic protein receptor 2), který patří do rodiny receptorů pro TGF-beta (Transforming growth factor – beta) (2). Většina dokumentovaných mutací vede k předčasné terminaci translace proteinu a tím k poruše jeho funkce. U zdravých jedinců BMP inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu buněk hladkého svalstva ve stěně plicních arterií 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, se jedná o onemocnění přenášené autozomálně dominantně s variabilní penetrancí (jen 10–20 % nositelů mutace má projevy onemocnění) a expresivitou (tzn. závažností projevů manifestního onemocnění). Ženy jsou v případě familiárního i sporadického onemocnění postiženy častěji. Zdá se, že je přítomna tzv. genetická anticipace, známá například u Huntingtonovy chorey, 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 se pravděpodobně jedná o nové mutace, které mohou být ale dále předány potomkům.

Další autozomálně dědičnou chorobou, která může vést k rozvoji PAH, je **hemoragická hereditární teleangiektázie** (M. Rendu-Osler-Weber 2). U těchto nemocných byla identifikována mutace v genu ALK1 (activin receptor-like kinase 1) (3).

Tabulka 1. Benátská klasifikace chronické plicní hypertenze

1. Plicní arteriální hypertenze	
1.1	Idiopatická
1.2	Familiární
1.3	Asociovaná se systémovými onemocněními, vrozenými levo-pravými zkraty (velké, malé, korigovatelné, nekorigovatelné), portální hypertenzí, HIV infekcí, abúzem drog a toxických látek (anorektika, amfetamin, metamfetamin, L-tryptofan, kokain, některá chemoterapeutika), glykogenózou I. typu, Gaucherovou chorobou, hemoglobinopatiemi, myeloproliferativními onemocněními, onemocněními štítné žlázy, hereditární hemoragickou teleangiektázií (Rendu-Osler-Weber)
1.4	Při postižení plicních venul a/nebo plicních kapilár (plicní venookluzivní nemoc, plicní kapilární hemangiomatóza)
1.5	Perzistující plicní hypertenze novorozenců
2. Plicní hypertenze při postižení levého srdce	
2.1	Onemocnění myokardu levého srdce
2.2	Onemocnění chlopní levého srdce
3. Plicní hypertenze při plicních onemocněních a/nebo při hypoxémii	
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	Vývojové abnormality (alveolokapilární dysplázie)
4. Plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci	
4.1	Tromboembolická obstrukce proximálních plicních tepen
4.2	Tromboembolická obstrukce distálních plicních tepen
4.3	Netrombotická plicní embolie (tumor, tuk, paraziti, cizí tělesa)
5. Plicní hypertenze z jiných příčin	
5.1	Sarkoidóza
5.2	Histiocytóza X
5.3	Fibrotizující mediatinitida
5.4	Lymfadenopatie a tumory
5.5	Lymfangioleiomyomatóza

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

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

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 (6).

U **PAH při jaterních onemocněních** může být jedním z klíčových mechanismů přestup vazoaktivních mediátorů (např. serotonin produkováný 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 jak 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, růsto-

vých faktorů a endotelinu. V aktivaci zánětlivých mechanismů hrají zřejmě zásadní roli některé proteiny viru HIV (proteiny Tat, Nef).

Zvláštní skupinu PAH představuje **plicní venookluzivní nemoc** a **plicní kapilární hemangiomatóza**, které jsou charakterizované plicní okluzivní venopatií a mikrovaskulopatií. Vyskytují se raritně. Tyto dvě klinické jednotky vykazují jak morfologické znaky typické pro PAH (hypertrofie médiie, fibróza intimy, plexiformní léze), tak obraz typický pro postkapilární plicní hypertenzi (plicní edém, dilatace lymfatických cév). Klinicky nejsou odlišitelné od idiopatické PAH. Léčba prostacyklinem však v těchto případech na rozdíl od jiných případů PAH vede k rychlému rozvoji plicního edému.

Prognóza

Zásadní údaje o prognóze neléčené idiopatické PAH pocházejí z údajů amerického NIH registru (7). V letech 1981 až 1985 bylo do registru zařazeno celkem 194 nemocných, jejich osud byl sledován do roku 1988. Nemocní dostávali pouze diuretika a kyslík. Jeden rok přežilo 68 %, 2 roky 48 % a 3 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.

Závažnou prognózu mají nemocní se známami pravostranného srdečního selhávání. Ukazatelem nepříznivé prognózy je vysoký tlak v pravé síni, nízký srdeční index, nízká saturace smíšené žilní krve kyslíkem, přetrvávající funkční třída NYHA III a IV, nízká funkční zdatnost (vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí pod 380 m) a přítomnost perikardiálního výpotku.

Horší prognózu mají rovněž nemocní s vyšší hodnotou tzv. biomarkerů: s vyšší hladinou kyselina močové, s pozitivním troponinem, s vyšším BNP (nad 150 pg/ml) nebo NT-proBNP (nad 1400 pg/ml) (8).

Významně odlišnou prognózu lze očekávat u nemocných s PAH, kteří jsou respondéry při testu akutní plicní vazodilatace. Pět let přežije více jak 95 % nemocných, zejména pokud jsou současně antikoagulováni (9).

Diagnostika

Cílem diagnostiky u PAH je průkaz nebo vyloučení plicní hypertenze, určení její etiologie a závažnosti. Správná diagnóza je stále stanovována relativně pozdě, především díky nespe-

Tabulka 2. Symptomy plicní arteriální hypertenze

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

Tabulka 3. Indikace echokardiografického screeningu plicní arteriální hypertenze

Indikace	Frekvence ECHO vyšetření
Systémová sklerodermie	každý rok
Ostatní systémová onemocnění	při manifestaci symptomů
HIV infekce	při manifestaci symptomů
Rodinná anamnéza PAH	každých 3–5 let
Jaterní onemocnění	před transplantací jater

cifickým symptomům. Doba od manifestace prvních příznaků do stanovení správné diagnózy se pohybuje nad 12 měsíců.

Symptomy PAH nejsou specifické a často se vyskytují až při zvýšení tlaku v plicnici na dvojnásobek normálních hodnot. Právě nespecifické projevy onemocnění jsou příčinou tak časté pozdní diagnózy (tabulka 2).

Nejčastějším symptomem je postupně progredující námahová dušnost a únavnost. Závažnost dušnosti významně koreluje s prognózou. 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.

Ve **fyzikálním nálezu** souvisí manifestace jednotlivých nálezu 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. Známku pokročilého onemocnění je přítomnost periferních otoků a cyanóza.

Klíčovým vyšetření v detekci plicní hypertenze je **echokardiografie**. Vedle základní diferenciální diagnostiky umožňuje zhodnotit velikost, tvar, a funkci pravé komory. Systolický tlak v plicnici lze odhadnout z vrcholového gradientu trikuspidální regurgitace po přičtení tlaku v pravé síni. Za hranici klidové normotenze v plicnici jsou u mladších jedinců považovány hodnoty 35 mm Hg, u starších osob 40 mm Hg.

Echokardiografický screening plicní hypertenze je indikován u nemocných se systémovou

sklerodermií každý rok, u ostatních systémových onemocnění pojiwa a HIV infekce v případě manifestace symptomů podezřelých z plicní hypertenze. U prvostupňových příbuzných nemocných s PAH má být ECHO vyšetření prováděno v intervalu 3–5 let, u nemocných s jaterním onemocněním vždy před plánovanou transplantací jater (tabulka 3).

Přítomnost **EKG** známek hypertrofie pravé komory je nálezem pro plicní hypertenzi specifickým, ale málo senzitivním.

Na **rtg snímku hrudníku** bývá přítomna dilatace kmenů plicnice a náhlé zúžení cév na hranici lalokových a segmentárních tepen. Důsledkem spazmu 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 morfologické, 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 (obézní nemocní s denní spavostí a nočním chrápáním).

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

Nejjednodušším, levným a snadno opakovatelným **zátěžovým testem** je test šestiminutovou chůzí, který je hlavním cílovým ukazatelem většiny dosud provedených randomizovaných klinických studií se specifickou léčbou 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 tlaky v malém oběhu, určit plicní cévní odpor a vazodilatační odpověď při testu akutní plicní vazodilatace. K navození vazodilatace se používá intravenózní prostacyklin nebo adenosin a inhalační NO. Za kritéria pozitivnosti 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 referováni s podrobným echokardiografickým nálezem, s výsledkem celotělové pletysmografie a difuzní kapacity plic pro CO a s výsledkem ventilační a perfuzní scintigrafie plic.

Léčba

Léčbu PAH lze rozdělit na režimová opatření, dále na léčbu konvenční, specifickou a nefarmakologickou.

K **režimovým opatřením** patří dodržování fyzické zátěže podle individuální tolerance s možností lehkého aerobního cvičení (především chůze). Není vhodný pobyt ve vyšších nadmořských výškách (více jak 2 000 m). Při cestě letadlem je nezbytná inhalace kyslíku. Doporučováno je očkování proti chřipce. Těhotenství je u PAH kontraindikováno, neboť mateřská mortalita během gravidity a porodu dosahuje 30–50 %. Nutná je účinná antikoncepce.

Konvenční léčbou se rozumí terapie srdečního selhání, chronická antikoagulace a podání vazodilatačních blokátorů vápníkových kanálů. Diuretika zlepšují především symptomy. Oxygenoterapie zlepšuje zásobení periferních tkání kyslíkem. Tenzí v plicnici významně neovlivňuje. Digitalis není v současné době na většině pracovišť běžnou součástí farmakoterapie PAH. Chronická antikoagulační léčba zlepšuje prognózu nemocných a je indikována u středně těžké a těžké PAH. Léčba vysokými dávkami vazodilatačních blokátorů kalciových kanálů je indikována pouze v případě zachova-

Tabulka 4. Specifická léčba u plicní arteriální hypertenze

Přípravek	Dávkování
Bosentan (Tracleer)	per os 2x denně 62,5 mg po dobu 4 týdnů, pak 2x denně 125 mg
Ambrisentan (Volibris)	per os 1x denně 5 mg po dobu 1 měsíce, pak lze zvýšit na 1x denně 10 mg
Sitaxsentan (Thelin)	per os 100 mg denně
Sildenafil (Revatio)	per os 20 mg 3x denně
Beraprost	per os 20 µg 4x denně iniciálně, lze zvýšit podle tolerance
Iloprost (Ventavis)	inhalačně 2,5 µg 6–9x denně, lze zvýšit podle tolerance na 5 µg 9x 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

lé vazoreaktivity. Pozitivní vazodilatační test je přítomen u necelých 5–10 % nemocných s PAH. Dlouhodobé odpovědi na vazodilatační léčbu blokátorů kalciových kanálů, která je charakteristická mj. zlepšením symptomů do stadia NYHA I a II, lze dosáhnout pouze asi u poloviny akutních respondérů. Při selhání léčby blokátorů kalciových kanálů je nezbytná specifická farmakoterapie.

Jako **specifická léčba** PAH se označují analoga prostacyklinu, antagonisté receptorů pro endotelin a inhibitory fosfodiesterázy 5 (tabulka 4).

Prostanoidy (epoprostenol, treprostinil, iloprost a beraprost) jsou potentní vazodilátátory s vlastnostmi protideštičkovými, antiproliferativními a pozitivně inotropními.

Epoprostenol je syntetický analog prostacyklinu. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu a termolabilitě je nutno jej podávat formou chlazené dlouhodobé kontinuální infuze do centrálního žilního katétru. V důsledku tachyfyaxe je zapotřebí dávku léčiva v průběhu terapie postupně zvyšovat. V několika randomizovaných studiích u nemocných s idiopatickou PAH a PAH asociovanou se systémovými onemocněními pojava prokazatelně zlepšil symptomy, hemodynamiku, funkční zdatnost a také mortalitu nemocných (10). Obdobný účinek byl doložen v řadě observačních studií u nemocných s PAH asociovanou s vrozenými srdečními vadami, HIV infekcí a portální hypertenzí. 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. Intravenózní poprostenol je lékem volby u nemocných v klinickém stadiu NYHA IV.

Treprostinil je analog prostacyklinu stabilní za pokojové teploty. To umožňuje jeho

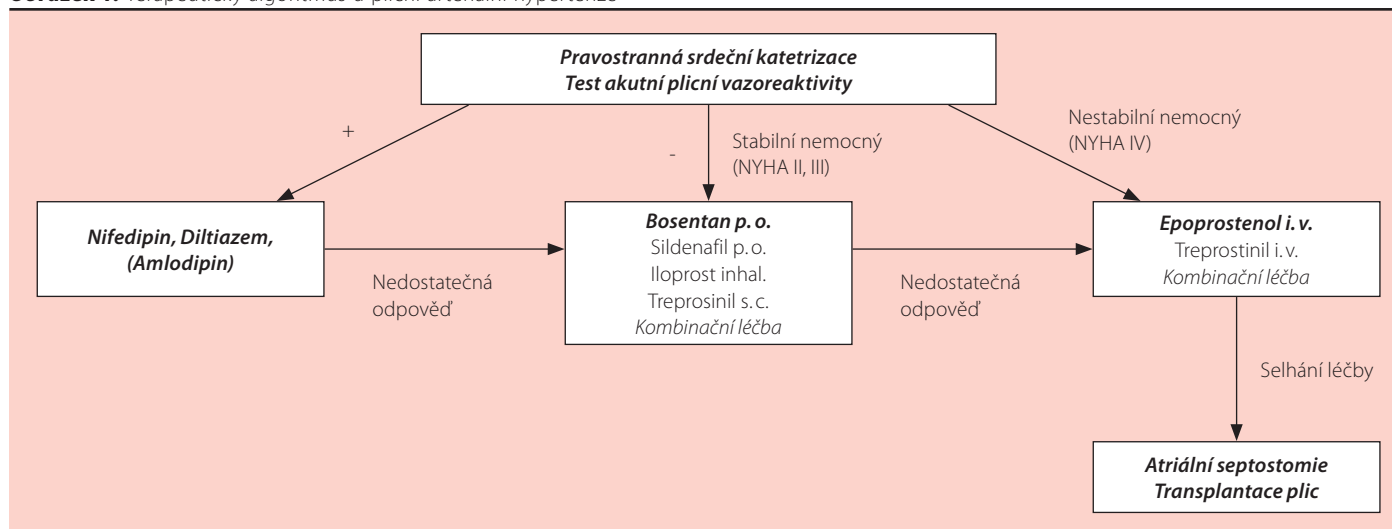
podání v podobě subkutánní infuze. Treprostinil u nemocných s PAH zlepšuje hemodynamiku, funkční zdatnost a prognózu (11). Nejčastějším nežádoucím účinkem je lokální bolestivá reakce v místě podkožní infuze. Vyskytuje se až u 85 % léčených, ale většinou není limitující. V případě intolerance lokálního podání lze treprostinil rovněž podávat alternativně intravenózně. Ve srovnání s poprostenolem odpadá nutnost chlazení infuzní soustavy a zejména riziko plynoucí z náhlého přerušení infuze. Treprostinil je vzhledem ke své stabilitě vhodný také pro inhalační podání. K navození účinku postačují 4 inhalační aplikace denně. Další studovanou 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 efektu na plicní cirkulaci je zapotřebí minimálně 6–9 inhalací denně.

Beraprost je perorální stabilní analog prostacyklinu s poločasem 35–40 minut. Účinek spočívající ve zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí je doložen po 3 a 6 měsících léčby, při déletrvající monoterapii však již není přesvědčivý.

Ze skupiny **antagonistů receptorů pro endotelin** byl v léčbě PAH úspěšně zkoušen bosentan, sitaxsentan a ambrisentan.

Bosentan je duální antagonist receptorů pro endotelin s výraznější afinitou k receptoru ET_A. Jedná se o první schválený perorální lék u PAH. Působí antiproliferačně a vazodilatačně. Zlepšuje funkční zdatnost, hemodynamické parametry a přežívání. Nedávno byly publikovány výsledky první randomizované klinické studie s bosentanem u nemocných s PAH výlučně ve funkčním stadiu NYHA II (12). Dosud totiž scházela jednoznačná evidence o efektu specifické léčby u méně pokročilého onemocnění. V léčené skupině došlo k signifikantnímu poklesu plicní cévní rezistence, byl patrný významný trend ke zlepšení vzdálenosti při testu

Obrázek 1. Terapeutický algoritmus u plicní arteriální hypertenze

šestiminutovou chůzí a především ve srovnání s placebovou skupinou byla zásadní redukce klinických příhod. Toto zjištění vede k závěru, že PAH již v klinickém stadiu NYHA II bez léčby zřetelně progreduje v horizontu několika měsíců a vyžaduje léčbu. Bosentan se dává 2x denně 62,5 mg po dobu čtyř týdnů, dále 2x denně 125 mg. K hlavním nežádoucím účinkům bosentanu patří reverzibilní a na dávce závislá hepatopatie. Vyskytne se asi u 11 % léčebných. K normalizaci jaterních testů vede redukce dávky nebo přerušení léčby. Bosentan může zejména v prvních týdnech léčby vést ke zvýšení retence tekutin s nutností posílení diuretické léčby. Bosentan je indikován u pacientů s PAH ve stadiu NYHA II a III, kteří nemají zachovalou vazoreaktivitu nebo u nichž došlo k selhání léčby blokátory kalciových kanálů.

Sitaxsentan je prakticky selektivní antagonist endotelinového receptoru ET_A . Dávka 100 mg 1x denně vede ke zlepšení hemodynamických parametrů a k signifikantnímu zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí (13). 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 EU pro léčbu PAH ve funkční třídě NYHA III.

Ambrisentan je vysoce selektivní nesulfonamidový antagonist endotelinového receptoru ET_A . Zlepšuje vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí, hemodynamiku a prodlužuje dobu do klinického zhoršení (14). Elevace transamináz nad trojnásobek normy se vyskytuje zhruba u 3 % léčených nemocných. Ambrisentan neovlivňuje významněji metabolismus warfarinu. Je indikován u nemocných s PAH ve funkční třídě NYHA II a III. Léčba je zahajována dávkou 5 mg

1x denně a v případě snášenlivosti lze dávku zvýšit na 10 mg 1x denně.

Sildenafil je potentní a prakticky selektivní inhibitor PDE-5 (fosfodiesterázy 5) specifické k cGMP (cyklický guanosinmonofosfát). Inhibice degradace cGMP jako druhého posla v regulační kaskádě NO zesiluje relaxaci hladkých svalových vláken a vazodilataci navozenou cGMP. Sildenafil byl u pacientů s PAH v klinickém stadiu NYHA II a III testován v rozsáhlé multicentrické randomizované a placebem kontrolované studii (15). V léčené skupině při dávkování 3x denně 20, 40 nebo 80 mg zlepšil po 12 týdnech funkční zdatnost a hemodynamické parametry. Zlepšení funkční zdatnosti přetrvává i po 12 měsících. Ve většině případů však je nutné zvýšit dávku na 3x denně 40–80 mg. Z dlouhodobého sledování je také zřetelný příznivý vliv sildenafilu na přežívání nemocných. K hlavním nežádoucím účinkům patří bolesti hlavy, flush, dyspepsie a epistaxe. Sildenafil je zaregistrován pro léčbu PAH v dávce 20 mg 3x denně.

Tadalafil v dávce 40 mg 1x denně zlepšuje u nemocných s PAH v monoterapii nebo v kombinaci s bosentanem funkční zdatnost, kvalitu života a prodlužuje dobu do klinického zhoršení.

Kombinační farmakoterapie PAH umožňuje na rozdíl od monoterapie postihnout více patogenetických mechanismů podílejících se na rozvoji onemocnění. V současné době existují údaje z řady nekontrolovaných studií a randomizovaných studií s kombinační farmakoterapií u PAH (bosentan s epoprostenolem, bosentan s iloprostem, sildenafil s epoprostenolem, inhalační treprostinil s bosentanem nebo sildenafilem), které dokládají zlepšení funkční zdatnosti, případně i hemodynamiky a prognózy u nemocných exponovaných kombinační léčbě.

K nefarmakologickým postupům v léčbě PAH patří balonková atriální septostomie a transplantace plic (16). Atriální septostomie je intervenční metoda spočívající ve vytvoření umělé komunikace na úrovni síní. V zemích, kde specifická léčba PAH není k dispozici, je atriální septostomie často jedinou možnou terapeutickou intervencí. Jinde je indikována jako paliativní metoda a jako most k transplantaci u nemocných s refrakterním pravostranným srdečním selháním a synkopami. Transplantace plic představuje účinnou léčbu u nemocných v terminálním stadiu PAH po vyčerpání všech ostatních dostupných léčebných možností. Nejčastěji se provádí bilaterální transplantace plic. Transplantace srdce a plic je indikována téměř výlučně u komplexních vrozených srdečních vad.

Strategie léčby PAH se odvíjí od posouzení plicní vazoreaktivity. Nemocní se zachovalou vazoreaktivitou jsou indikováni k léčbě vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů. U nemocných s negativním vazodilatačním testem ve funkčním stadiu NYHA II a III je metodou volby perorální léčba antagonisty receptorů pro endotelin nebo sildenafilem. Ve funkčním stadiu NYHA IV je základním lékem intravenózní prostacyklin, případně v kombinaci s antagonisty receptorů pro endotelin a inhibitory fosfodiesterázy 5. Při selhání farmakoterapie padá v úvahu atriální septostomie a transplantace plic (obrázek 1).

Závěr

Poslední dvě desetiletí jsou v problematice PAH charakteristická obrovským pokrokem na poli farmakoterapie. Díky její dostupnosti nemocní žijí kvalitněji a také déle. Přesto však PAH zůstává nevyléčitelnou chorobou a řada

nemocných je symptomatických i při nejmódnější specifické léčbě. Velké naděje se vkládají nejen do kombinačních schémat a nových forem podávání již známých léků ale také do vývoje nových přípravků. V současné době je v různém stadiu klinického testování zhruba 10 perspektivních léků. Část z nich jistě změní algoritmus léčby v průběhu příštího desetiletí.

Závažným problémem stále zůstává správná a včasná diagnóza. I v současné době je velká část nemocných diagnostikována v nejpokročilejších klinických stádiích. Tuto nepříliš povzbudivou situaci může zlepšit nejen šíření osvěty o PAH, ale také pečlivé aktivní vyhledávání pacientů s PAH v definovaných populacích s vysokým rizikem rozvoje tohoto onemocnění.

PAH se stala v poslední době problémem významně přesahujícím problematiku vzácné choroby. Přesto však zůstává nejracionalnějším modelem péče o tyto pacienty její striktní soustředění do specializovaných center s multidisciplinárním zázemím a bohatými zkušenostmi. V České republice je koncepce péče o nemocné s PAH postavena na rozsáhlé síti echokardiografických laboratoří, které se podrobněji soustředí na problematiku pravého srdce a plicní cirkulace a umožňují validní detekci plicní hypertenze, a na dvou specializovaných centrech (II. interní

klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze a Klinika kardiologie Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze), která se věnují definitivní diagnostice onemocnění a jeho léčbě.

Literatura

1. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S–12S.
2. 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: 277–280.
3. 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: 325–334.
4. Simonneau G, Fartoukh M, Sitbon O, et al. Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramines derivatives. *Chest* 1998; 114: Suppl 3: 195S–199S.
5. 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: 1088–1093.
6. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, et al. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998; 128: 745–755.
7. 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: 343–349.
8. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417–1431.
9. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.

10. Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 56S–61S.

11. 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: 800–804.

12. Galie N, Rubin LJ, Hoeper MM, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–2100.

13. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. for the STRIDE-1 study group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441–447.

14. Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529–535.

15. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157.

16. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, et al. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2004; 126: 63S–71S.

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2009

Článek přijat po přepracování: 6. 4. 2009

Článek přijat k publikaci: 17. 4. 2009

MUDr. Pavel Jansa

Centrum pro plicní hypertenzi

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK

U nemocnice 2, 128 02 Praha 2

jansapavel@yahoo.com