

Hypertenzia v pľúcnom riečisku

prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc.

Katedra kardiológie a angiológie Lekárskej fakulty SZU, Kardiologická klinika NÚSCH, a.s. Bratislava

Hypertenzia v pľúcnom riečisku, teda pľúcna hypertenzia (PH) znamená taký hemodynamický a patofyziologický stav, pri ktorom je v a. pulmonalis počas pravostrannej katetrizácie srdca v pokoji stredný tlak ≥ 25 mmHg. Takýto stav sa vyskytuje pri širokom spektre chorôb, prevažne progresívne prebiehajúcich a problematicky liečiteľných. Syndróm PH sa podľa aktuálnej klasifikácie delí na 5 skupín (pľúcna artériová hypertenzia, PH pri chorobách ľavého srdca, PH pri respiračných chorobách, chronická tromboembolická PH, PH s nejasným mechanizmom) tak, aby klinické jednotky v každej skupine mali podobnú patogenézu, histologický nález, klinický obraz a liečbu. Pokroky v poznaní patofyziologických mechanizmov a faktorov rizikových pre vznik PH otvorili nové horizonty terapeutického ovplyvnenia v podobe špecifickej liečby. Primárny záchyt pestrej palety chorôb, ktorá sa spája s PH, je v rukách širokej odbornej verejnosti, avšak špecifiká diagnostiky a liečby viažu manažment PH do expertných centier – na Slovensku lokalizovaných na pôde kardiocentier.

Kľúčové slová: pľúcna hypertenzia, klasifikácia, diagnostika, liečba.

Hypertension in pulmonary circulation

Hypertension in pulmonary circulation, e.g. pulmonary hypertension (PH) has been defined as a hemodynamic and pathophysiological state with an increase in mean pulmonary arterial pressure ≥ 25 mmHg at rest assessed by right heart catheterization. This state can be found in multiple clinical conditions. Generally is PH severe, progressive and problematically curable disease. The syndrome of PH is according to actual classification divided in 5 groups (pulmonary arterial hypertension, PH due to left heart disease, PH due to respiratory diseases, chronic thromboembolic PH, PH with unclear mechanisms) with similar pathogenesis, histological finding, clinical picture and treatment. With increased knowledge of underlying pathophysiological mechanisms disease management (specific therapy) is continuing to evolve. The primary detection of the wide spectrum of diseases associated with PH lies in broad medical specialities. Because of particularities of diagnostics and treatment is necessary to concentrate the management of PH in expert centres, in our country in heart centres.

Key words: pulmonary arterial hypertension, classification, diagnosis, treatment.

Vask. med., 2010, 2 (4): 161–168

Úvod

Vysoký tlak v pľúcnej cirkulácii sa označuje ako **pľúcna hypertenzia (PH)**. Vyskytuje sa buď ako sprievodný jav iných ochorení alebo zriedkavejšie ako primárna, malígne prebiehajúca choroba. V oboch situáciách PH predstavuje faktor, ktorý významne limituje výkonnosť, kvalitu a dĺžku života.

Definícia pľúcnej hypertenzie

Definovanie normálnych a patologických hodnôt v pľúcnej cirkulácii podstúpilo vývoj. Na základe najnovších údajov sa **horný limit normálneho tlaku** v pľúcni v pokoji stanovil na hodnotu stredného tlaku **20,6 mmHg** (1). Za PH sa podľa aktuálne platnej definície považuje taký hemodynamický a patofyziologický stav, pri ktorom je hodnota stredného tlaku v pľúcni ≥ 25 mmHg v pokoji meraná počas pravostrannej katetrizácie srdca (1, 2). Definitívnu diagnózu PH je teda možné stanoviť len invazívnou metódou. Hodnoty **21 – 24 mmHg** ostávajú zatiaľ neklasifikované. Boli úvahy toto rozmedzie označiť ako hraničnú PH, čo by podobne ako označenie vyššieho normálneho tlaku v klasifikácii artériovej hypertenzie

mohlo definovať populáciu vysokorizikovú pre vývoj PH. Nateraz nie sú spoľahlivé údaje pre odhadnutie prirodzeného vývoja pacientov v tejto skupine, sú potrebné ďalšie sledovania a štúdie.

Tlak v pľúcnom riečisku stúpa so záťažou a s vekom, pritom však pľúcna cievna rezistencia ostáva v medziach normy (2, 3). Stúpanie tlaku sa vysvetľuje zvyšovaním plniaceho tlaku v ľavých oddieloch srdca buď následkom diastolickej dysfunkcie vo vyššom veku alebo následkom väčšieho pľúcneho prietoku počas záťaže (2, 3, 4).

I napriek tomu, že diagnózu PH možno stanoviť iba invazívnou (katetrizačnou) metódou, tlakové pomery v pľúcnej cirkulácii sa dajú pomerne spoľahlivo odhadnúť aj neinvazívne – pomocou dopplerovskej echokardiografie (4, 5). Za PH možno označiť rýchlosť regurgitačnej trysky na trikuspidálnej chlopni vyššiu ako 3,0 – 3,5 m/s, čo zodpovedá systolickému tlaku v pľúcni > 40 mmHg (4).

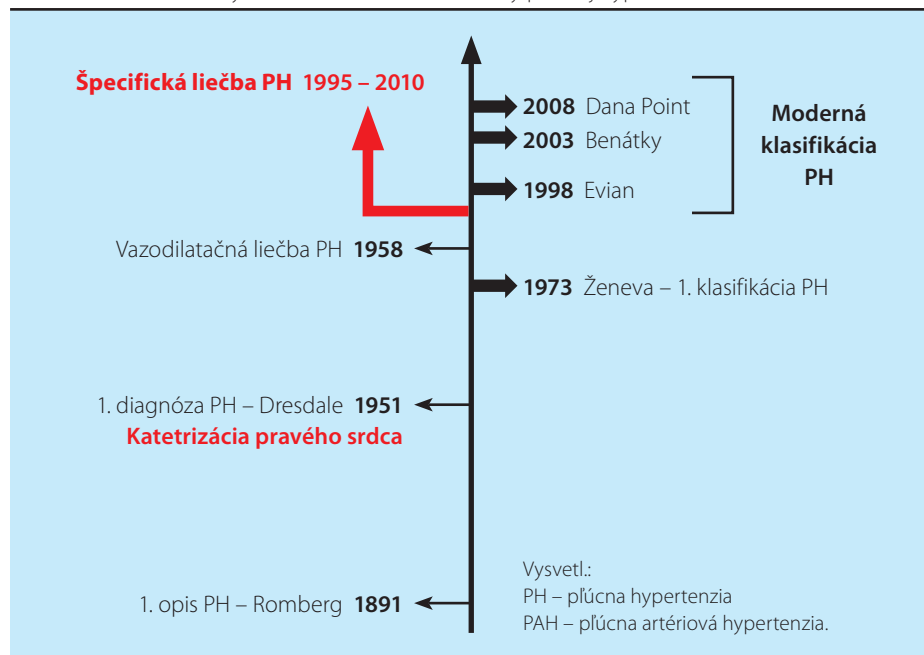
Klasifikácia pľúcnej hypertenzie

PH je z historického pohľadu pomerne krátko známy fenomén (obrázok 1), keďže merať tlak

v pľúcnom riečisku bolo možné až od roku 1951 po zavedení pravostrannej katetrizácie.

Prvé zmienky o chorobe pľúcnych ciev už v roku 1891 sa spájajú s menom Ernsta von Romberga, nemeckého internistu (6). Romberg vtedy nedokázal určiť etiológiu lézií pľúcnych artérií a označil ich ako „pľúcna vaskulárna skleróza“. S veľkou pravdepodobnosťou išlo o idiopatickú pľúcnu artériovú hypertenziu (PAH). O 10 rokov neskôr (1901) podobný nález remodelovaných pľúcnych artérií autopticky overil Abel Ayerza, profesor medicíny na univerzite v Buenos Aires, v Argentíne (7). Ale až zavedením a štandardizáciou pravostrannej srdcovej katetrizácie (Dresdale, 1951) sa začína moderná éra v tejto problematike (8).

Štúdie regulačných mechanizmov u zdravých jedincov a u pacientov s mitrálnou stenózou, ako aj epidémie PH vyvolané preparátmi na chudnutie (aminorex v 60-tych rokoch a dexfenfloramín, fentermín v 90-tych rokoch) boli „motorom“ vývoja. V 80-tych rokoch sa etabluje vazodilatačná liečba kalciovými blokátormi. Ďalší rozmach vedomostí v oblasti patogenézy PAH otvoril nové horizonty terapeutického ovplyvnenia, čo si vyžiadalo zmenu klasifikačných aspektov.

Obrázok 1. Schematicky znázornené historické míľniky pľúcnej hypertenzie.**Tabuľka 1.** Patofyziologická klasifikácia pľúcnej hypertenzie (modifikované podľa 5).

Prekapilárna PH	Postkapilárna PH	Hyperkinetická PH
Hypoxická (chronická obštrukčná choroba pľúc, cystická fibróza, výšková hypoxia)	↑ ED tlak v LK (systolická, diastolická dysfunkcia ľavej komory, konst. perikarditída)	Vrodené ľavo-pravé skraty (defekt predsieňového/komorového septa, otvorený ductus Botalli)
Reštrikčná (intersticiálne pľúcne choroby, stavy po pľúcnej resekcii, pneumokoniózy)	↑ tlak v LĽ (mitrálne chyby, trombus, tumor ľavej predsene, cor triatriatum)	Vysoký minútový srdcový výdaj (horúčka, hypertyreóza, anémia a i.)
Obštrukčná (pľúcna embólia, trombóza in situ, idiopatická pľúcna hypertenzia)	Obštrukcia/kompresia PV (mediastinálna fibróza, vrodené/získané zúženie pľúcnych ciev)	
mPAP > 25 mm Hg PWP normálny PVR zvýšená Pľúcny prietok normálny/znížený	mPAP > 25 mm Hg PWP zvýšený PVR zvýšená Pľúcny prietok normálny/znížený	mPAP > 25 mm Hg PWP normálny PVR normálna Zvýšený pľúcny prietok
Hemodynamické parametre		
Vysvetl.: PH – pľúcna hypertenzia, ED – koncový-diastolický tlak, LK – ľavá komora, LĽ – ľavá predsieň, PV – pľúcne veny, mPAP – stredný tlak v pľúcnej artérii, PWP – zaklinený tlak v pľúcnej artérii, PVR – pľúcna cievna rezistencia, W.j. – Woodové jednotky.		

V klinickej praxi sa PH klasifikuje na základe:

- dominujúcej poruchy v pľúcnej cirkulácii (**patologicko-fyziologická klasifikácia**) (tabuľka 1),
- etiológie (**etiologická klasifikácia**).

Pre klinika bol vždy najzaujímavejší etiologický aspekt. S týmto motívom sa v **prvej WHO klasifikácii PH (1. svetové sympóziu, Ženeva, 1973, obrázok 1)** oddelili všetky formy PH so známou etiológiou („sekundárna“ PH) od tých s nejasnou príčinou („primárna“ PH). V 90-tych rokoch si odhalenie viacerých patofyziologických mechanizmov PH vynútilo dôslednú revíziu problematiky a potrebu

do klasifikácie etablovať nové aspekty, a to aspekty nielen **etiopatogenetické**, ale aj **klinické a terapeutické**. K takejto revolučnej zmene v podobe modernej Eviánskej klasifikácie PH došlo po 25 rokoch na **2. WHO sympóziu (Evián, 1998)**. Cieľom modernej klasifikácie bolo zadeliť rôzne druhy PH do jednotlivých skupín s podobným patofyziologickým mechanizmom, histologickým nálezom, klinickým obrazom a manažmentom. Prevrátnym krokom bolo opustenie pôvodného dvojstupňového delenia a vytvorenie 5 skupín PH, ktoré sa používa dodnes a neskôr nahradenie termínu „primárna PH“ termínom „idiopatická a familiárna PAH“ (Benátky, 2003) (9).

Tabuľka 2. Aktuálna klasifikácia pľúcnej hypertenzie (Dana Point 2008).

1. Pľúcna artériová hypertenzia (PAH)
1.1 Idiopatická PAH
1.2 Hereditárna <ul style="list-style-type: none"> • BMPR2 mutácie familiárne / izolované • ALK1 alebo mutácie endoglinu (HHT) • nejasnej etiologie
1.3 Indukovaná liekmi a toxínmi
1.4 Asociovaná s <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 chorobami spojivového tkaniva 1.4.2 HIV infekciou 1.4.3 portálnou hypertenziou 1.4.4 vrodenými systémovo-pulmonálnymi skratmi 1.4.5 schizostomiázou 1.4.6 chronickými hemolytickými anémiami
1.5 Perzistujúca PH novorodencov
1'. Pľúcna venookluzívna choroba (PVOD)/pľúcna kapilárna hemangiomaatóza (PCH)
2. Pľúcna hypertenzia spôsobená chorobami ľavého srdca <ul style="list-style-type: none"> 2.1 Systolická dysfunkcia 2.2 Diastolická dysfunkcia 2.3 Chlopňové chyby
3. PH s respiračnými chorobami/hypoxémiou <ul style="list-style-type: none"> 3.1 Chronická obštrukčná choroba pľúc 3.2 Intersticiálne pľúcne choroby 3.3 Iné pľúcne choroby so zmiešanou reštrikciou a obštrukciou 3.4 Obštrukčné spánkové apnoe 3.5 Vývojové abnormality 3.6 Chronická výšková hypoxia
4. Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH)
5. PH s nejasným/multifaktoriálnym mechanizmom vzniku <ul style="list-style-type: none"> 5.1 Hematologické choroby: myeloproliferácia splenektómia 5.2 Systémové choroby: sarkoidóza, histiocytóza X, LAM, neurofibromatóza, vaskulitidy 5.3 Metabolické choroby: tezaurizmózy, m. Gaucher, choroby štítnej žľazy 5.4 Ostatné: tu obštrukcia, fibrotizujúca mediastinitída, CHRI

Ďalšie pokroky vo vedomostiach o PH v nastávajúcom rokoch viedli čoskoro k ďalším dvom stretnutiam expertov: **3. WHO sympóziu (Benátky 2003)** a **4. WHO sympóziu (Dana Point 2008)**. Odborný produkt sympózií bola inovovaná klasifikácia PH (tabuľka 2) a odporúčania pre diagnózu a liečbu PH (2, 9,10), ktorých slovenský preklad sme publikovali v našom písomníctve, aj s komentárom na slovenské podmienky (11).

Tabuľka 3. Rizikové látky pre vznik pľúcnej hypertenzie.

Definitívne potvrdený vplyv
• aminorex, benflurex
• fenfluramín, dexfenfluramín
• toxický olej z repkového semena
Vysoko pravdepodobný vplyv
• amfetamíny, metamfetamíny
• L-tryptofán
Možný vplyv
• kokaín
• fenylpropanolamín
• chemoterapeutiká
• SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors)
• pergolid
• ľubovník bodkovaný
Nepravdepodobný vplyv
• orálna antikoncepcia
• estrogén
• fajčenie

Pre prehľadnosť podávame krátku charakteristiku jednotlivých skupín PH podľa aktuálnej klasifikácie PH (tabuľka 2):

Skupina 1 PH, pľúcna artériová hypertenzia (PAH), zahŕňa popri idiopatickej PH, formy PH asociované s kolagenózami, s vrodenými chybami srdca, s portálnou hypertenziou, HIV infekciou a i. Všetky sem zaradené chorobné jednotky spája výrazná patologickoanatomická a funkčná podobnosť, ako aj možná genetická predispozícia a predovšetkým priaznivá liečebná reakcia na prostacyklín. V odbornom písomníctve sa táto skupina charakterizuje ako devastujúca, progresívne prebiehajúca, nevyliciteľná choroba, ktorá má zlú prognózu, pretože rýchla progresia PH a zlyhanie pravej komory vedie k predčasnej smrti.

Idiopatická PAH (1.1) je označenie sporadickej formy, bez identifikovateľných rizikových faktorov. Ide o pomerne zriedkavé ochorenie prevažne mladých žien (1 – 2 prípady na 1 milión obyvateľov za rok, ženy : muži = 1,7 : 1).

Pod **hereditárnou PAH (1.2)** sa myslia tak pacienti s rodinným výskytom, ako aj pacienti s idiopatickou PAH, ktorí majú detegované mutácie génov (v približne 70% prípadov pre receptor typu **2 bone morphogenetic protein – BMPR2**). Pacienti s mutáciou **BMPR2** majú ťažšiu formu choroby.

PAH indukovaná liekmi a toxínmi (1.3) sa pozorovala pri užívaní liekov na chudnutie (nielen aminorex, fenfluramín, ale aj fenylpropanolamín) a antidepresív SSRI (*selective serotonin reuptake*

inhibitors). Doposiaľ sa identifikovali početné látky rizikové pre vývoj PAH (tabuľka 3) (5, 11).

PAH asociovaná s chorobami spojivového tkaniva (1.4.1) sa vyskytuje u chorých so systémovou sklerózou, menej so systémovým lupus erytematodes, či reumatoidnou artritídou, Sjögrenovým syndrómom. Pri systémovej skleróze môže byť príčinou PH popri PAH aj pľúcna fibróza a primárne postihnutie myokardu.

Asociácia PAH s HIV infekciou (1.4.2) má nápadnú histopatologickú, hemodynamickú a klinickú podobnosť s idiopatickou PAH, ide však o ešte agresívnejšiu formu PH. Mechanizmus vzniku PH sa považuje za multifaktoriálny. Prídatným rizikom je abúzus i.v. drog a skutočnosť, že narkomani sú často súčasne aj HIV pozitívni.

Pri **portopulmonálnej hypertenzii (1.4.3)** sa za rizikové faktory považuje ženské pohlavie a autoimúna hepatitída, prítomnosť portosystémových skratov (vrodené alebo získané pri ochoreniach pečene).

PAH pri vrodených chorobách srdca (1.4.4), dominantne skratových, je známa ako Eisenmengerov syndróm. Klinická variabilita vrodených chýb srdca asociovaných s PAH si v najnovšej klasifikácii vyžiadala detailnejšie rozpracovanie anatomicko-patologickej klasifikácie (2, 5, 10, 12).

Najčastejšou formou PAH celosvetovo je **schistozomiáza (1.4.5)**. V endemických oblastiach sa odhaduje asi 120 miliónov symptomatických infikovaných pacientov. I keď histopatologický a klinický obraz je veľmi podobný idiopatickej PAH, pôvod PH sa považuje za multifaktoriálny. Doplnené vajíčka schistozóm vyvolávajú v pľúcnom riečisku mechanickú obštrukciu, ale aj oxidatívny stres, zápal a dysfunkciu endotelu. Iným vysvetlením PH by mohla byť portopulmonálna hypertenzia, pretože embolizované vajíčka v pečeni spôsobujú presinusoidálnu blokádu, a tak portálnu hypertenziu a portosystémové skratovanie.

Chronické hemolytické anémie (1.4.6) (kosáčikovité anémia, talasémia, hereditárna sférocytóza a pod.) vedú približne v štvrtine prípadov ku PAH, necelá polovica ku venóznjej PH. Etiológia PH je aj v tomto prípade pravdepodobne multifaktoriálna. Voľný hemoglobín sa považuje za lapača NO, a tak kosáčikovité erytrocyty sú zdrojom reaktívnych foriem kyslíka, ktoré sa po lýze erytrocytu uvoľnia a reagujú s NO. Výsledkom je pľúcna vazokonstrikcia, remodelácia pľúcnych artérií. I keď PH býva len stredne ťažká, predstavuje nezávislý rizikový faktor mortality a býva často príčinou náhlej smrti.

Pľúcna venookluzívna choroba a/alebo pľúcna kapilárna hemangiomatóza (skupina 1') sú pomerne zriedkavé stavy, ktoré sa často spolu vyskytujú a pritom sa problematicky navzájom klinicky dokážu odlišiť. S idiopatickou PAH majú spoločné viaceré znaky a rizikové faktory (podobný histologický a klinický obraz, familiárny výskyt, prítomnosť mutácií BMPR2) a súčasne určité podstatné odlišnosti, ktoré si vyžiadali vyčlenenie do samostatnej podskupiny 1' (klinicky prítomnosť praskotov, paličkovitých prstov; CT nález opacít mliečneho skla; vysoké riziko pľúcneho edému pri špecifickej liečbe).

Skupina 2 – PH v dôsledku chorôb ľavej komory predstavuje najlepšie preštudovanú a najpočetnejšiu príčinu PH vo vyspelých krajinách. Primárnou príčinou PH je vzostup tlaku v ľavej predsieni a pasívny prenos do venózneho pľúcneho riečiska – venózna PH a až následne reaktívna PAH. Liečba tkvie v riešení základného ochorenia – konzervatívnej či radikálnej terapii systolickej a diastolickej dysfunkcie ľavej komory alebo chlopňovej chyby. Vo väčšine prípadov vedie k podstatnému zníženiu alebo až k vymiznutiu PH.

Skupinu 3 – PH v dôsledku pľúcnych chorôb a/alebo hypoxémie tvoria viaceré skupiny chorôb dýchacích ciest a pľúc, spánkové poruchy dýchania, výšková choroba. Spoločným patofyziologickým menovateľom je alveolárna hypoxia s následnou hypoxickou pľúcnou vazokonstrikciou a zápalom. PH býva pri parenchymatóznych chorobách pľúc mierna (stredný tlak 25 – 35 mmHg). Problematika vyžaduje komplexný manažment na špecializovanom pneumologickom pracovisku.

Skupina 4 – chronická tromboembolická PH (CTEPH) je prekapilárna PH, ktorá je výsledkom obštrukcie nerozpustenými tromboembolmi po atakoch pľúcneho tromboembolizmu napriek 3-mesačnej účinnej antikoagulácii. Popri tomto mechanickom komponente sú podobne ako pri idiopatickej PAH súčasne postihnuté periférne pľúcne artérie. V prípade dominantného mechanického komponentu liečba tkvie v kurbilnej chirurgickej metóde (pľúcna endarterektómia). Diagnostický a liečebný algoritmus sa viaže na špecializované kardiologické pracovisko.

Skupina 5 zahŕňa viaceré menšie podskupiny s **PH s nejasným alebo multifaktoriálnym mechanizmom vzniku** ako myeloproliferatívne procesy (polycytémia vera, leukémia), systémové choroby (sarkoidóza, histiocytóza), metabolické choroby (tesaurizmózy, Gaucherova choroba), PH pri chorobách štítnej žľazy, PH pri obštrukcii tumorom, PH pri ochorení obličiek.

Uvedená charakteristika jednotlivých podskupín komplikovaného syndrómu PH predstavuje len krátky, skôr schematický prehľad. Detailnejšie a komplexne sa tejto problematike venujeme na inom mieste (5).

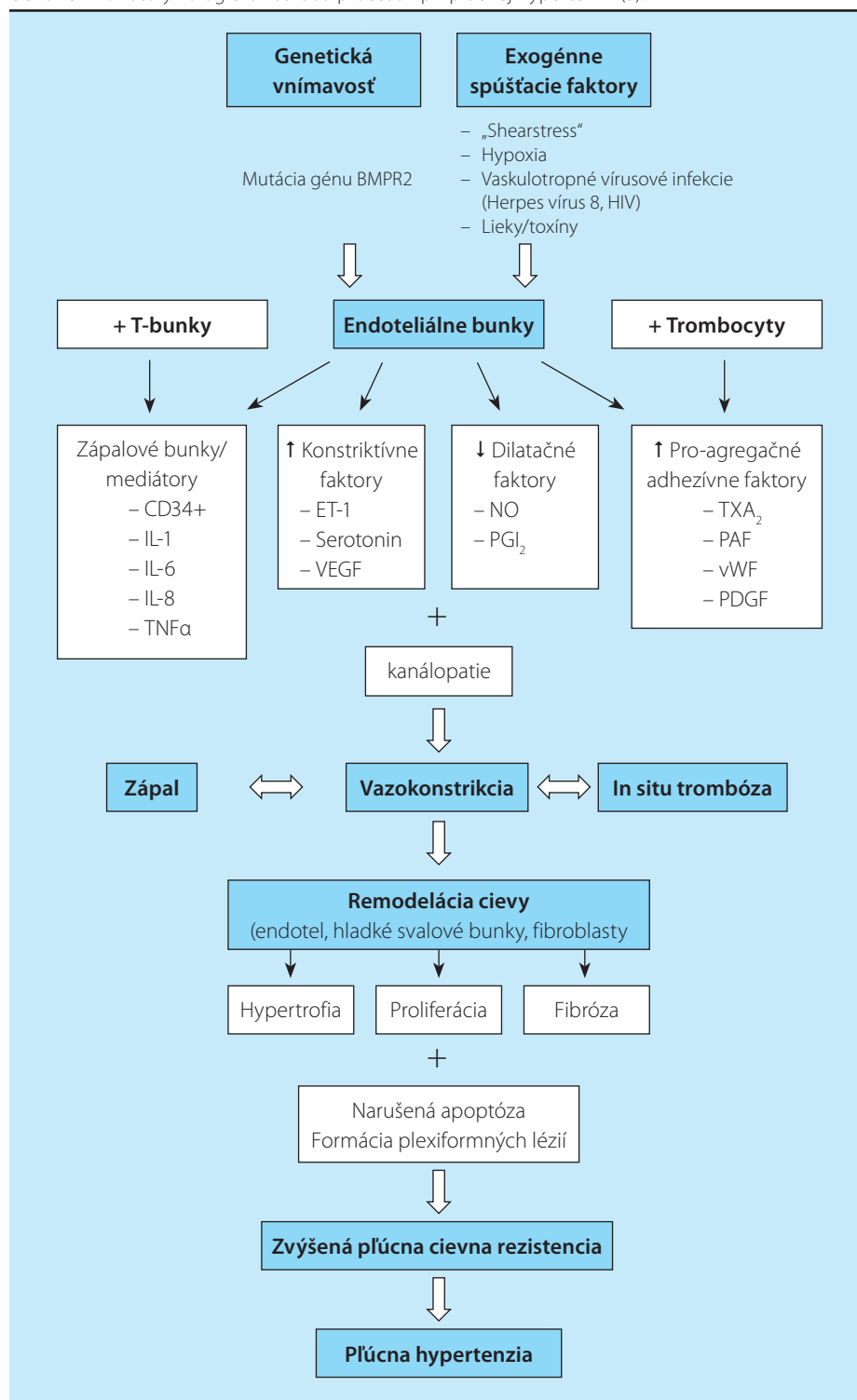
Etiopatogenéza PH

Etiológia PH je pestrá, ako to vyplýva z vyššie opísanej klasifikácie. V drvivej väčšine je multifaktoriálna, lebo činitele sa navzájom kombinujú. V určitom percente prípadov sa pripúšťa genetický podklad. Dokázaný je v 60% familiárnej formy PAH, v 25% idiopatickej PAH, v 10% ostatných foriem PAH, kde sa deteguje mutácia génu pre receptor BMPR 2. Genetický defekt môže viesť k nekontrolovanej proliferácii, ktorá sa premieta do progresívnej remodelácie pľúcnych artérií. Ide o autozomálne dominantnú formu s neúplnou penetráciou. Z exogénnych činiteľov PAH do úvahy prichádzajú: hyperkinetická cirkulácia, vaskulitída, infekcia HIV, anorektiká a i., resp. pri CTEPH prekonaná nelyzovaná pľúcna embólia.

Patogenéza PH je veľmi komplexný proces, ktorého výsledkom je remodelácia malých pľúcnych artérií. Patofyziologickú kaskádu procesov pri PH schematicky znázorňuje obrázok 2 (5). V úvode zohrávajú významnú úlohu vonkajšie spúšťacie vplyvy a/alebo genetická predispozícia. Následne sa poruší rovnováha medzi mediátormi cievej motoriky, ktoré produkuje pľúcny endotel, v prospech vazokonstrikčne, prokoagulačne a mitogénne pôsobiacich mediátorov, ako sú **endotelín-1** (kľúčový mediátor), serotonín, tromboxán. Expresia týchto látok je nadmerná, na druhej strane produkcia na endotel priaznivo pôsobiacich látok ako **prosta-cyklinu**, **bradykinínu** a predovšetkým **NO** je chronicky znížená. Dysbalancia uvedených mediátorov sa využíva v modernej liečbe. Normálne regulačné mechanizmy v pľúcnej artérii zlyhávajú, začína dominovať vazokonstrikcia, zápal, *in situ* trombóza. Výsledkom je hypertrofia médié, proliferácia a fibróza intimy a adventície, ruptúry dilatovaných ciev s krvácaním, *in situ* trombózy v arteriolách, nekrotizujúca arteritída, plexiformné lézie, čo tvorí obraz obštrukčnej remodelácie pľúcnych artérií. Pľúcna cievná rezistencia stúpa. Ide o ireverzibilný proliferatívny a súčasne obliteratívny proces, ktorý vedie k obštrukcii a reštrikcii pľúcneho artériového riečiska. V kaskáde vyúsťujúcej do cievnnej remodelácie sa za kľúčové body považuje **endotelová dysfunkcia** a **excesívna vazokonstrikcia**.

Priebeh choroby má progresívny, často až maligný charakter. Klinický obraz závisí od pokročilosti PH, tým od stupňa preťaženia pravej komory a je výsledkom kombinácie prejavov PH a nálezov typických pre vyvolávajúcu príčinu.

Obrázok 2. Patofyziologická kaskáda procesov pri pľúcnej hypertenzii (5).



Diagnóza sa, žiaľ, vo väčšine prípadov určí až s objavením sa znakov zlyhávania pravej komory, keď je PH už ťažká. Hoci sa PH vníma ako progredujúce ochorenie so **zlou prognózou**, prirodzený vývoj choroby je heterogénny. Niektorí pacienti po stanovení diagnózy zomierajú v priebehu mesiacov (priemer 30 mesiacov pri idiopatickej PAH), iní sa dožívajú desiatky rokov (Eisenmengerov syndróm). Prognóza je závislá nielen od typu PH, ale aj od veku, pohlavia a trvania symptomatológie a jej závažnosti (trieda podľa NYHA),

od záťažovej kapacity, od hemodynamických a echokardiografických parametrov (tlak v pľúcnici, srdcový index, perikardiálny výpotok, dysfunkcia pravej komory) a je značne modifikovaná druhom podávanej liečby (13, 14).

Manažment PH

Diagnostika

Diagnostický proces PH pozostáva z celej škály náročných vyšetrení, ktorých cieľom je PH

Tabuľka 4. Stupne pľúcnej hypertenzie.

Stupeň PH	mPAP (mm Hg)	sPAP (mm Hg)
• ľahká PH	25 – 35	36 – 50
• stredne ťažká PH	36 – 45	51 – 70
• ťažká PH	> 45	> 70

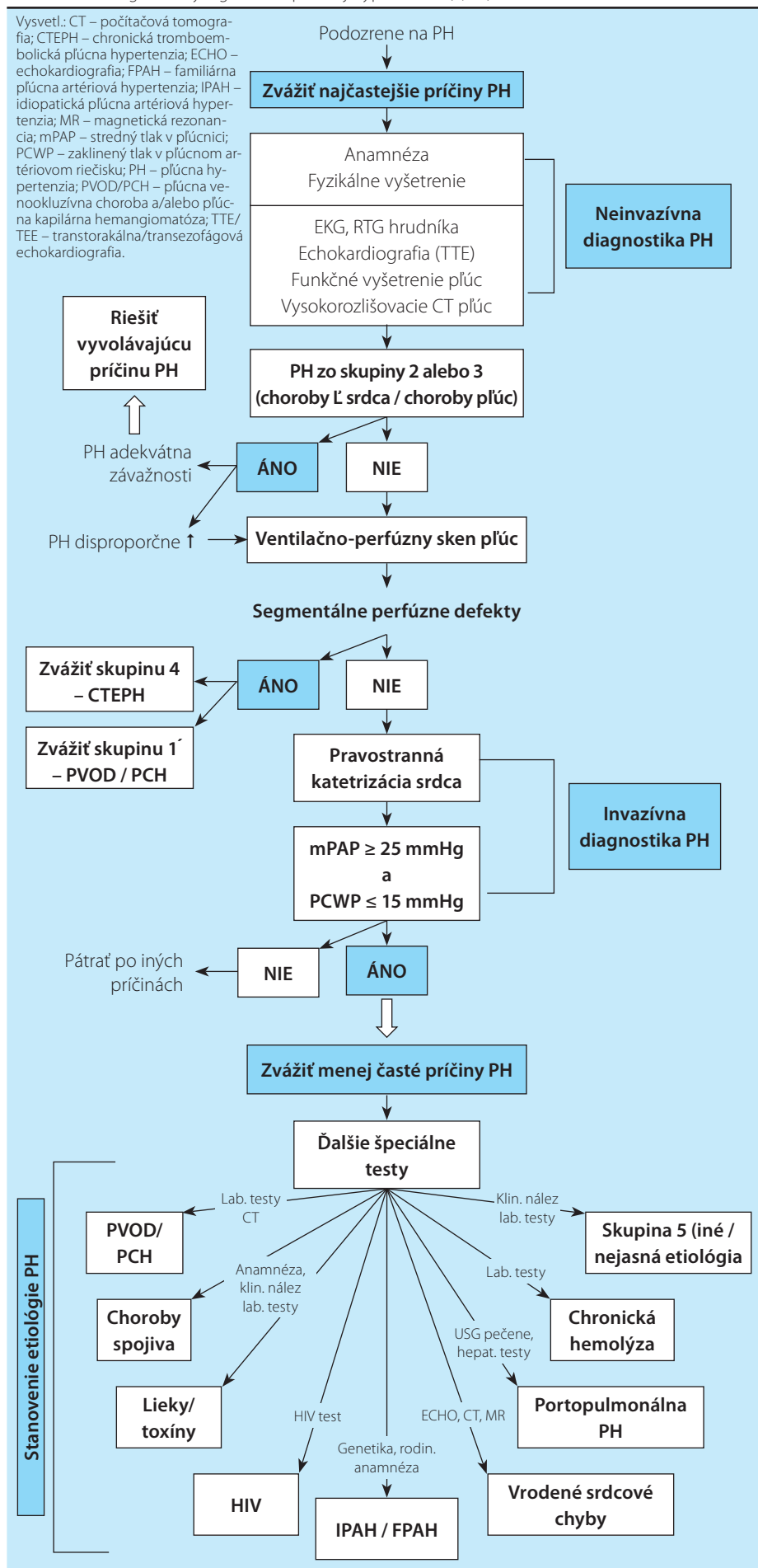
Vysvetl.: PH – pľúcna hypertenzia; mPAP – stredný tlak v pľúcnej artérii; sPAP – systolický tlak v pľúcnej artérii.

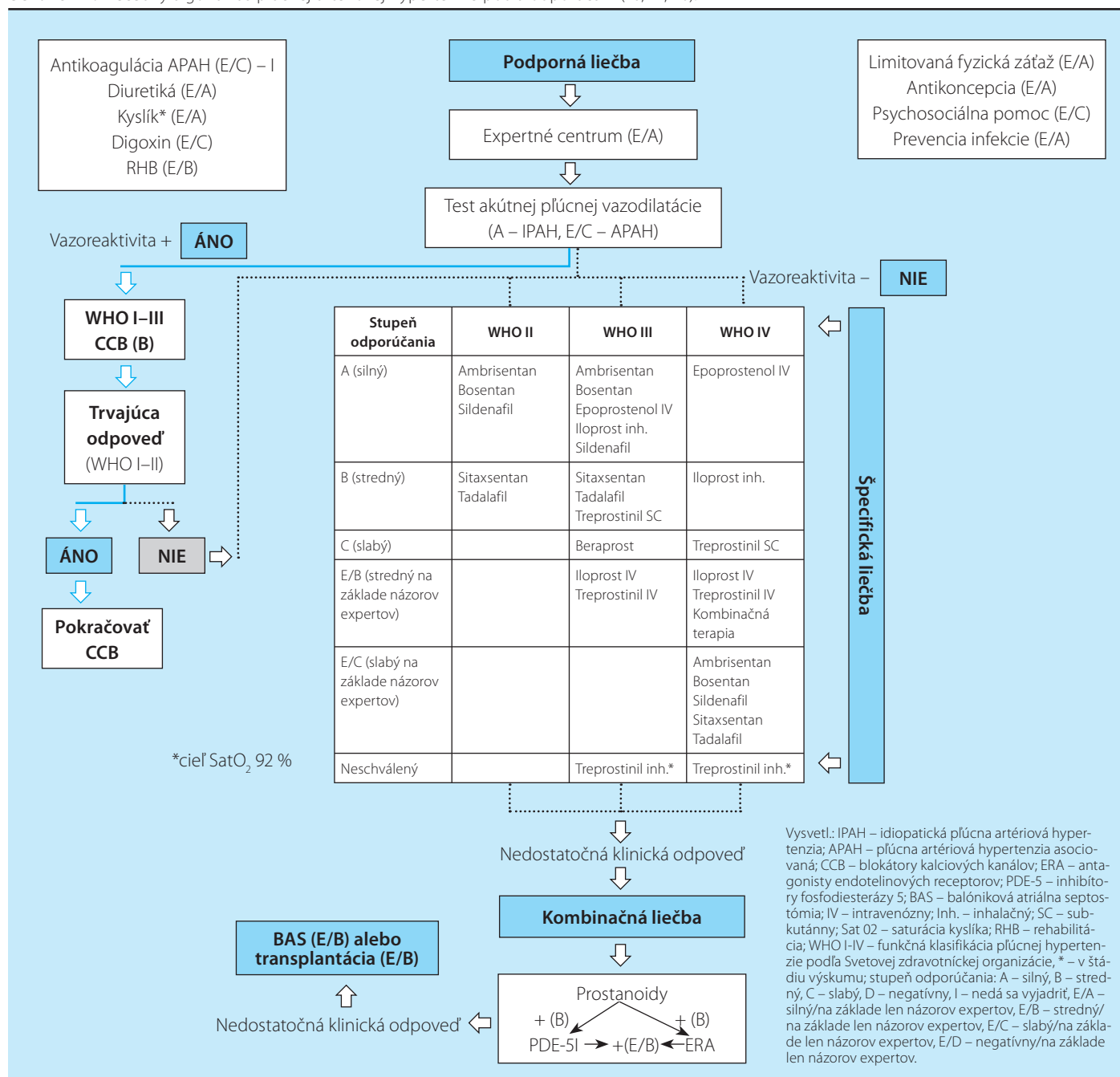
detegovať, kvantifikovať a klasifikovať skupinu 1 – 5, zhodnotiť pľúcnu hemodynamiku a záťažovú kapacitu. Fázy diagnostického postupu pri PH prezentuje obrázok 3 (5, 15). Prvým diagnostickým krokom je **zhodnotenie klinických prejavov** PH (progredujúca námahová dýchavičnosť, nevykonnosť až celková slabosť a unaviteľnosť, angínózna bolesť, palpitácie, synkopa) a nálezov **typických pre vyvolávajúcu príčinu** (napr. vrodenú srdcovú chybu, systémové ochorenie spojiva, opakované pľúcne embólie). V diagnostickom algoritme je prioritnou metódou neinvazívna **echokardiografia**, ktorá PH umožňuje detegovať, ale aj odhadnúť jej závažnosť (tabuľka 4), ďalej hodnotiť hemodynamické dôsledky PH, monitorovať vývoj PH a efekt liečby. Okrem toho má nezastupiteľné miesto v diferenciálnej diagnostike PH a pri určovaní prognózy ochorenia. V algoritme vyšetrení sú tiež niektoré laboratórne vyšetrenia prínosom pre diferenciálnu diagnostiku (pozitivita HIV, markery hematálneho poškodenia, hormóny štítnej žľazy a i.) a tiež pre prognózu a liečebný manažment (BNP).

V ďalšom slede diagnostického pavúka sa aplikujú metódy, prevažne zobrazovacie, **zamerané na identifikáciu** 1. – 5. skupiny, teda na **príčiny PH** (pľúcna scintigrafia, funkčné vyšetrenie pľúc, CT, pľúcna angiografia, polysomnografia). Zlatým štandardom diagnostiky PH je stále invazívna metóda – **katetrizácia srdca**, ktorá je nezastupiteľná nielen pre presné určenie výšky pľúcnych tlakov (tabuľka 4), ale aj pre odlišenie prekapilárnej a postkapilárnej zložky PH a pre zhodnotenie reaktivity pľúcneho cievného riečiska. Detailná analýza diagnostického algoritmu prekračuje rámec publikácie, analyzujeme ju na inom mieste (15).

Liečba

Nebývalý rozmach vedomostí v oblasti patogenézy a diagnostiky PH otvoril v posledných rokoch nové horizonty liečebného ovplyvnenia a do klinickej praxe sa zaviedla tzv. **špecifická liečba**, ktorá ovplyvňuje **3 kľúčové patogenetické cesty choroby** (NO, endotelínová a prostacyklínová). Liečba PH zodpovedajúca

Obrázok 3. Diagnostický algoritmus pľúcnej hypertenzie (5, 15).

Obrázok 4. Liečebný algoritmus pľúcnej artériovej hypertenzie podľa odporúčaní (16, 17, 10).

úrovni súčasných medicínskych poznatkov teda pozostáva z:

- režimových a iných opatrení** – obmedzenie fyzickej námahy, pobytu vo vysokých nadmorských výškach, cestovania lietadlom, očkovania proti chrípke, u žien hormonálnej antikoncepcie;
- farmakoterapie:**
 - konvenčná liečba (vazodilatačná liečba blokátormi kalciových kanálov, antikoagulanciá, kyslík, diuretiká, pozitívne inotropné lieky);
 - špecifická liečba (angl. *disease-specific therapy*), t.j. liečba ovplyvňujúca patomechanizmy choroby:
 - prostanooidy (analógy prostacyklínu):
 - epoprostenol,

- ďalšie analógy prostacyklínu: treprostinil, iloprost, beraprost;
 - o antagonisty endotelinových receptorov: bosentan, ambrisentan, sitaxsentan;
 - o inhibítory fosfodiesterázy: sildenafil, tadalafil,
- intervenčných a chirurgických postupov** (atriálna septostómia, transplantácia liečba, podporné systémy, pľúcna endarterektómia, radikálne riešenie chlopňových chýb) (16, 17).
Liečebný algoritmus by sa mal odvíjať v súlade so všeobecne akceptovanými odporúčaniami (4. sympóziom WHO, 2008; konsenzus expertov ACC/AHA, 2009; Odporúčania ESC, 2009) (2, 16, 17) (obrázok 4). Pacienti spravidla dostávajú pri

rešpektovaní kontraindikácií antikoagulačnú liečbu (štandardne pri idiopatickej, hereditárnej, asociovanej PAH, PAH vyvolanej liekmi a toxími a pri CTEPH, prísne individuálne v ostatných kategóriách PH). Diuretiká sa indikujú v štádiu zlyhávajúcej pravej komory. Oxygenoterapia sa aplikuje s cieľom udržať saturáciu nad 90%. Ďalší postup sa odvíja od výsledku akútneho vazodilatačného testu a od funkčnej triedy NYHA. Chorí s pozitívnym testom (~ 13 %) (okrem hemodynamicky nestabilných a Eisenmengerovho syndrómu) sa nastavia na liečbu kalciovými blokátormi. V tejto skupine je testovanie vazoreaktivity nevyhnutné pravidelne opakovať, pretože dlhodobá pozitívna odpoveď pretrváva len vo veľmi malom percente (17). V prípade negatív-

neho vazodilatačného testu sa postupuje podľa odporúčanej schémy (obrázok 4) (2, 16, 17).

Optimálna liečba PH znamená prísnu individualizáciu, „šitie na mieru“ (podobne ako pri artériovej hypertenzii), ktoré sa odvíja od závažnosti choroby, formy podávaného liečiva, nežiaducich účinkov, komorbidít, liečebných cieľov a v neposlednej miere v dostupnosti liekových skupín.

Sledovanie

PH ako chronické, progresívne prebiehajúce a relatívne zriedkavé ochorenie vyžaduje komplexný manažment v špecializovanom zariadení – od určenia diagnózy, cez stratifikáciu rizika a určenia liečebnej stratégie až po dlhodobé hodnotenie efektu liečby. Proces dlhodobého sledovania by mal byť štandardizovaný a hodnotenie stavu pacienta by sa malo opierať o ukazovatele, ktoré majú osvedčenú prognostickú silu ako sú funkčná trieda podľa NYHA, záťažová kapacita, hladina BNP, niektoré hemodynamické a echokardiografické parametre.

Starostlivosť o pacientov s PH je náročná, vyžaduje centralizovaný a interdisciplinárny prístup. Na Slovensku sa moderný manažment PH aj vďaka úzkej česko-slovensko-rakúskej kooperácii (18, 19, 20, 21) už niekoľko rokov úspešne rozvíja. V dospeljej populácii sa realizuje v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb v Bratislave a vo Východoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb v Košiciach a u detí v Detskom kardiocentre Národného ústave srdcových a cievnych chorôb v Bratislave.

Záver

Pľúcna hypertenzia predstavuje syndróm, ktorý sa manifestuje pod obrazom závažného, progresívne prebiehajúceho a problematicky liečiteľného ochorenia. Poznanie patofyziologických procesov, odhalenie spúšťacích a fa-

cilitujúcich faktorov vzniku PH (teda etiológie) sa premietlo nielen do klasifikácie, ale predovšetkým ovplyvnilo možnosti terapeutického ovplyvnenia jednotlivých foriem PH. Dnes, v ére široko dostupnej špecifickej liečby, intervenčných a chirurgických modalít, sa u pacientov s PH zjavne darí zlepšiť hemodynamické parametre, kvalitu života, oddialiť klinické zhoršenie a tak predĺžiť život.

Špecifiká diagnostiky a liečby predovšetkým PAH a CTEPH viažu manažment týchto chorôb do expertných centier a predstavujú pre širokú paletu chorôb asociovaných s PH multidisciplinárny problém. Len centralizovaný manažment s koncentráciou skúseností poskytuje spoľahlivú rizikovú a prognostickú stratifikáciu pacientov a adjustáciu liečby. Primárny záchyt ochorenia je v rukách širokej odbornej verejnosti – internistov, praktických lekárov, reumatológov, pneumológov, hematológov, endokrinológov, onkológov, ale aj špecialistov v odboroch s vysokým rizikom venózneho tromboembolizmu ako angiológia, chirurgia, gynekológia, ktorí by mali byť adekvátne teoreticky erudovaní.

Literatúra

1. Badesch DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54 (1 Suppl S): S55–S66.
2. The Task Force Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537.
3. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy control subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009 Mar 26 [E-pub ahead of print].
4. McQuillan B, Picard M, Leawitt M, Weyman A. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104: 2797–802.
5. Šimková et al. Pľúcna hypertenzia očami kardiológa. *Bratislava SAP* 2009, 344 s.
6. Romberg E. Über Sklerose der Lungenarterie. *Dtsch Archiv Klin Med* 1891; 48: 197–206.
7. Arrillaga FC. Sclérose de l'artère pulmonaire (cardiagues noirs). *Bull Mem Soc Méd Hop Paris* 1924; 48: 2 92–303.

8. Dresdale DT, Michtom RF, Schultz M. Primary pulmonary hypertension: I. Clinical and hemodynamic study. *American Journal of Medicine* 1951, 11: 686–705.

9. The Task Force Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243–2278.

10. Humbert M, McLaughlin VV. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54 (1 Suppl S): S1–S2.

11. Šimková I, Gonsalvesová E, Hájková M, Poprac P. Komentár k „Odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie“. *Cardiol* 2005; 13: 167–169.

12. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54 (1 Suppl S): S43–S54.

13. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 78–92.

14. Šimková I. Princípy dlhodobého sledovania. S. 97–113. In: Šimková I. et al. Pľúcna hypertenzia očami kardiológa. Bratislava SAP 2009, 344s.

15. Šimková I. et al. Diagnostika pľúcnej hypertenzie Princípy dlhodobého sledovania. S. 57–113. In: Šimková I. et al. Pľúcna hypertenzia očami kardiológa. Bratislava SAP 2009: 344s.

16. Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl.S): 78–84.

17. McLaughlin, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the ACC Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the AHA. *Circulation* 2009; 119: 2250–2294.

18. Jansa P, Lindner J, Aschermann M, et al. Zkušenosti s centralizací nemocných s plicní hypertenzí v České republice. *Lek Obz* 2005; 54: 316–322.

19. Šimková I, Pacák J, Vulev I et al. Initial experiences with novel therapy for pulmonary hypertension in Slovakia. *Bratisl Lek Listy* 2006; 107: 239–247.

20. Šimková, I et al. Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia. *Kardiolog prax* 2007; 2: 64–84.

21. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325–331.

prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc.

Katedra kardiologie a angiologie
Lekárskej fakulty SZU, Kardiologická
klinika NÚSCH, a.s.

Pod Kráskou hôrkou č. 1, 833 48 Bratislava
simkova@nusch.sk



Tlačová správa

Prvý register pacientov s fibriláciou predsiení v SR

Odhaduje sa, že na Slovensku na **fibriláciu predsiení** trpí 50 až 60 tisíc ľudí (hlavne starších, 84% má viac ako 65 rokov), ale asi 60 až 70% nepociťuje žiadne ťažkosti. Nezriedka býva prvou manifestáciou ochorenia mozgová porážka (5-násobné zvýšenie rizika). Fibrilácia predsiení 3-násobne zvyšuje riziko vzniku srdcového zlyhania, zhoršuje prognózu pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a 2-násobne zvyšuje ich úmrtnosť. Ako najnovšie upozornila **Európska kardiologická spoločnosť** a **Európska asociácia srdcových arytmií**, úmrtnosť spojenú s fibriláciou predsiení sa nepodarilo za posledných 30 rokov znížiť. Rýchlo

implementáciou nových európskych odporúčaní by sa mal tento stav postupne zlepšiť. Na to je však potrebná nielen aktivita kardiológov, ale súčinnosť viacerých medicínskych špecializácií s kľúčovou úlohou všeobecných praktických lekárov v prvom kontakte.

Prvý register pacientov s fibriláciou predsiení REAL FIB bol otvorený na Slovensku v januári 2010. Má za cieľ zmapovať stav pacientov s fibriláciou predsiení a ich manažment lekármi rôznych špecializácií. V rámci prvého polroka 2010 sa podarilo zaradiť 1029 pacientov, ktorí sú sledovaní.