

Etiologie a patogeneze plicní arteriální hypertenze

Jiří Widimský

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Widimský J (Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika). **Etiologie a patogeneze plicní arteriální hypertenze.** *Cor Vasa* 2006;48(3):108–113.

Plicní arteriální hypertenze (PAH) sdružuje idiopatickou a familiární plicní hypertenzi – PAH při kolagenních cévních onemocněních, PAH při vrozených levo-pravých zkratových vadách, PAH při portální hypertenzi, PAH při infekci HIV a po abúzu drog a toxických látek. V patogenezi PAH došlo ke značnému rozvoji našich poznatků, který se promítl i do nových léčebných způsobů.

PAH je onemocnění provázené proliferací (buňky hladkého svalstva i endoteliální buňky) a okluzemi cév, způsobenými jednak trombózami, jednak proliferativními změnami.

Prvotní podněty remodelace mohou být mechanické (stres cévní stěny) nebo humorální (mediátory zánětu). Na tyto podněty reaguje endotel plicních cév, vzniká endoteliální dysfunkce a dochází k nadměrné tvorbě látek s vazokonstrikčním účinkem i růstových faktorů, například endotelin-1, tromboxan podporující také vznik trombóz v drobných plicních tepénkách a destičkový růstový faktor.

Tyto působky vedou nejen k vazokonstrikci, ale stimulují pravděpodobně i remodelaci cév. U PAH vzniká porucha rovnováhy mezi prostacyklinem a tromboxanem ve prospěch tromboxanu. Z vazokonstrikčních působků stojí zvláště za zmínku endotelin-1, který je mocným vazokonstriktoem a stimuluje také proliferaci hladkého svalstva plicních tepen. Plazmatická koncentrace endotelinu-1 je u PAH zvýšena. Koncentrace endotelinu koreluje se závažností PAH a dokonce i s prognózou PAH. Snížení prostacyklinu a nadměrná tvorba endotelinu u PAH jsou důvodem, proč se prostanoidy a blokátory endotelinových receptorů staly pilíři léčby PAH.

Klíčová slova: Plicní arteriální hypertenze – Patogeneze – Endotelin – Prostacyklin

Widimský J (Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic). **The etiology and pathogenesis of pulmonary arterial hypertension.** *Cor Vasa* 2006;48(3):108–113.

The term pulmonary arterial hypertension (PAH) refers to idiopathic and familiar pulmonary hypertension, furthermore to PAH in collagen vascular disease, PAH in congenital left-to-right shunt defects, PAH in portal hypertension, PAH in HIV infection and after anorectic drugs or toxic agent abuse. The body of our knowledge regarding the pathogenesis of PAH has expanded dramatically, as reflected in novel therapeutic modalities.

PAH is a condition associated with proliferation (of smooth muscle and endothelial cells) and vascular occlusion due both to thrombosis and proliferative changes.

Remodeling may be triggered by mechanical (vascular wall stress) or humoral (inflammation mediators) stimuli. The pulmonary arterial endothelium responds to these stimuli, resulting in endothelial dysfunction followed by excess production of vasoconstrictors and growth factors, e. g., endothelin-1, thromboxane, also contributing to thrombosis formation in tiny pulmonary arterioles, and platelet growth factor.

The above agents result not only in vasoconstriction, they presumably stimulate vascular remodeling. PAH is associated with an imbalance between prostacyclin and thromboxane in favor of thromboxane. As regards vasoconstrictors, mention should be of endothelin-1, a potent vasoconstrictor also stimulating pulmonary arterial smooth muscle proliferation. The plasma levels of endothelin-1 are increased in PAH. Endothelin levels correlate with PAH severity and even with PAH prognosis.

A reduction in prostacyclin levels and excess endothelin production in PAH are actually the reasons why prostanoids and endothelin receptor inhibitors have become the mainstay of PAH therapy.

Key words: Pulmonary arterial hypertension – Pathogenesis – Endothelin – Prostacyclin

Adresa: prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: widimsky@post.cz

V roce 1998 byla na Světovém sympoziu o primární plicní hypertenzi v Evianu ve Francii navržena nová klasifikace plicní hypertenze.^(1,2) Ta pak byla modifikována na třetím sympoziu World Heart Organization (WHO) v Benátkách v roce 2003.^(3,4) Nová klasifikace plicní hypertenze rozeznává tyto formy plicní hypertenze (*tabulka I*).

Jako plicní arteriální hypertenze se podle klasifikace Světové zdravotnické organizace označuje skupina

Tabulka I
Klasifikace plicní hypertenze podle WHO 2003^(3–5)

1. Plicní arteriální hypertenze
2. Plicní hypertenze při postižení levého srdce
3. Plicní hypertenze provázející plicní choroby a/nebo hypoxemii
4. Plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci
5. Plicní hypertenze z jiných příčin

onemocnění, pro něž je charakteristická přítomnost plicní prekapilární hypertenze, v histologickém obraze plexiformní arteriopatie, a při léčbě je typická reakce na prostanoidy. Tato klasifikace již neuznává termín primární plicní hypertenze familiární a sporadická a nahrazuje je označením plicní arteriální hypertenze familiární a idiopatická.

Tabulka II ukazuje formy plicní arteriální hypertenze (PAH).

| Tabulka II |
|---|
| Klinické formy plicní arteriální hypertenze (PAH) ⁽³⁻⁵⁾ |
| 1. Idiopatická PAH |
| 2. Familiární PAH |
| 3. PAH provázející: |
| <ul style="list-style-type: none"> ● kolagenní cévní onemocnění (např. lokalizovaná kožní systémová skleróza – syndrom CREST, Raynaudův fenomén, ezofageální dysfunkce, sklerodaktylie), ● vrozené levo-pravé zkratové vady ● portální hypertenzi ● infekci HIV ● abúzus drog a toxických látek (anorektika, amfetamin, metamfetamin, L-tryptofan, kokain, některá chemoterapeutika) ● ostatní: (Gaucherova choroba, hereditární hemoragická teleangiektazie (Rendu-Osler-Weber), myeloproliferativní onemocnění, splenektomie, hemoglobinopatie, onemocnění štítné žlázy), ● plicní hypertenze provázející postižení venul nebo kapilár (plicní veno-okluzivní nemoc, plicní kapilární hemangiomatóza), ● persistující plicní hypertenze novorozenců |

Proč došlo ke změně názvu? Primární plicní hypertenze se nyní nazývá idiopatická (familiární) plicní arteriální hypertenze. Ukázalo se totiž, že existují stavy v kategorii dříve nazývaných „sekundárních“ plicních hypertenzí (např. PAH při levo-pravých zkratových srdečních vadách nebo při kolagenních onemocněních nebo po anorekticích atd.), které se histopatologicky podobají primární plicní hypertenzi a vykazují i obdobnou reakci na léčbu.⁽⁶⁾

Roční incidence idiopatické a familiární plicní arteriální hypertenze v západní populaci se odhaduje na 1–2 případy na 1 milion obyvatel. Průměrný věk nemocných je 35–40 let. Ženy jsou postiženy asi 1,7krát častěji než muži; 6–15 % případů je familiární PAH, ostatní se označují jako hypertenze idiopatická.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Rozvoj PAH je pravděpodobně dán kombinací genetických a vnějších faktorů. Asi v 60 % případů familiární PAH (fPAH), ve 25 % případů idiopatická plicní arteriální hypertenze (iPAH) a u 10 % nemocných s PAH, vzniklou v souvislosti s užíváním anorektik, nalézáme mutaci genu pro receptor BMPR II (bone morphogenetic protein).⁽⁷⁾ Dědičnost je autosomálně dominantní s neúplnou penetrací. Gen *BMPR2* kóduje receptor BMPR₂ pro růstové faktory ze skupiny transformujících růstových faktorů β (TGF- β).⁽⁶⁾ Defekt způsobený mutací genu může vést k nekontrolované proliferaci, jejímž ekvivalentem je pravděpodobně progresivní remodelace plicních cév při PAH. Kromě mutace v genu pro receptor BMPR₂ je také pravděpodobný podíl „down-regulace“ tohoto receptoru v důsledku

nadprodukce angiotensinu 1. Hledají se však intenzivně další genetické abnormality u iPAH.

RIZIKOVÉ FAKTORY

Tabulka III ukazuje rizikové faktory PAH.⁽⁴⁾

| Tabulka III |
|---|
| Rizikové faktory PAH – látky a toxiny podle stupně důkazů |
| Definitivní důkazy: aminorex fumarát, fenfluramin, dexfenfluramin |
| Velmi pravděpodobné: amfetaminy, L-tryptofan |
| Možné: metaamfetaminy, kokain, chemoterapeutika |
| Nepravděpodobné: antidepresiva, orální antikoncepce, estrogenová léčba, kouření |

PAH A ANOREKTIKA

PAH se také vyskytuje po anorekticích. První „epidemie“ PAH byla pozorována v Německu, Rakousku a Švýcarsku v 60. letech.⁽¹¹⁾ Nutné je zde vysvětlit pojem „epidemie“. Kardiocentra, která pozorovala ročně 1–2 nové pacienty s iPAH, najednou viděla ročně desítky pacientů s PAH. Pro tyto nemocné bylo charakteristické používání anorektika aminorex fumarátu. Tato „epidemie“ PAH vzbudila živé rokování i na 1. mezinárodním sympoziu o plicní cirkulaci, pořádaném v Praze v roce 1969, a diskutoval o ní (ve prospěch kauzálního vztahu) nositel Nobelovy ceny za srdeční katetrizace prof. André Cournand z New Yorku, který se pražského sympoza účastnil. Pro kauzální souvislost mezi aminorex fumarátem a vznikem plicní arteriální hypertenze hovořily dvě skutečnosti. Ke zvýšenému výskytu PAH došlo pouze v zemích, kde toto anorektikum bylo na trhu. V zemích sousedních, tj. ve Francii na západě a v Československu na východě, kde aminorex fumarát na trhu nebyl, se výskyt PAH nezvýšil. Druhou skutečností svědčící pro kauzální vztah bylo zjištění, že po stažení aminorex fumarátu z trhu výskyt PAH poklesl v Německu, Rakousku a ve Švýcarsku na původní úroveň. Existovaly však i skutečnosti svědčící proti jednoduchému kauzálnímu vztahu. PAH postihla jen ale zlomek nemocných užívajících anorektika, proto se předpokládá u těch kteří onemocněli genetická predispozice. Navíc nálezy morfologicky zjištěné u zemřelých byly identické s nálezy iPAH. Konečně experimentálně se nepodařilo aminorex fumarátem vyvolat chronickou plicní hypertenzi ani u jednoho ze zkoumaných zvířecích druhů. Bližší údaje lze nalézt na jiném místě.⁽¹²⁾ Dnes soudíme, že anorektika představují jen rizikový faktor, který u senzitivních jedinců může vést k PAH.

O 20 let později bylo zaznamenáno zvýšení incidence plicní hypertenze, klinicky i histologicky obdobné jako iPAH, u nemocných léčených fenfluraminem a dexfenfluraminem.

Vznik PAH souvisí u anorektik s délkou užívání, většinou ji lze nalézt po šesti měsících užívání anorektik.^(13,14) Ke zvýšení tlaku v plicnici může však dojít někdy i jen po 3–4 týdnech užívání těchto látek.

PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE U VROZENÝCH ZKRATOVÝCH VAD SRDEČNÍCH

U některých nemocných s vrozenou zkratovou srdeční vadou s levo-pravým zkratem (patrně s genetickou predispozicí) dochází k prudkému zvýšení plicní cévní rezistence důsledkem ireverzibilních anatomických změn v plicním řečišti, vzniká tak Eisenmengerův syndrom, spojený s velmi těžkou plicní hypertenzí. Histologické změny v plicním řečišti jsou však nerozeznatelné od změn při idiopatické plicní arteriální hypertenzi. Vzniká z jednodušších vad nejčastěji u defektu komorového septa (10 %), poté u defektu síňového septa a u otevřené dučeje.⁽⁴⁾ Hlavním faktorem vzniku je udávána velikost levo-pravého zkratu. Téměř u všech nemocných s truncus arteriosus, u 50 % pacientů s velkým defektem komorového septa ($\geq 1,0$ cm), a u 10 % pacientů s defektem síňového septa vznikne PAH.⁽⁴⁾ Nejlepší prevencí je časná korekce vady.

Je možné si představit, že pacienti s Eisenmengerovým syndromem jsou jedinci, kteří, kdyby neměli zkratovou vrozenou srdeční vadu se zvýšeným průtokem krve plicemi, by mohli onemocnět v pozdějších letech iPAH.

DALŠÍ ONEMOCNĚNÍ PROVÁZENÁ PLICNÍ HYPERTENZÍ OBDOBNOU IPA

U systémové sklerodermie se incidence PAH pohybuje od 6 do 60 %, nejčastěji u varianty CREST (kalci-nóza, Raynaudův fenomén, ezofageální dysmotilita, sklerodaktylie).⁽⁴⁾ U systémového lupus erythematos je plicní hypertenze přítomna u 4–14 % pacientů. Mírnou plicní hypertenzi lze zjistit asi u 20 % pacientů s revmatoidní artritidou, kteří nemají současně jiné plicní nebo srdeční onemocnění.

Přítomnost antinukleárních protilátek, revmatoidního faktoru, zvýšených hodnot IgG a depozit frakcí komplementu v plicních cévách, svědčí pro přítomnost imunologické komponenty.

Porto-pulmonální syndrom provázený PAH nalézáme u 2–5 % pacientů s jaterní cirhózou a až u 3,5–8,5 % pacientů indikovaných k transplantaci jater. Samotná jaterní cirhóza bez významné portální hypertenze zřejmě k rozvoji PAH nevede.^(3,4)

PAH se vyskytuje také u 0,5 % pacientů s infekcí HIV, což představuje 6–12krát větší výskyt než je běžný výskyt iPAH v populaci.^(4,5)

ETIOLOGIE

PAH je charakterizována vysokou plicní cévní rezistencí se zvýšením tlaku v plicnici a zvýšením plicní cévní rezistence při normálním tlaku v levé síni nebo v zaklínění (< 15 mm Hg) – prekapilární forma plicní hypertenze. Plicní arteriální hypertenze je definována hemodynamicky středním tlakem v plicnici > 25 mm Hg v klidu nebo > 30 mm Hg při zátěži. Plicní cévní rezistence má být vyšší než 3 j.⁽⁵⁾

U plicní hypertenze při hypoxemii (při plicních chorobách) zůstává hranice hypertenze dřívější, tj. střední tlak v plicnici 20 mm Hg a vyšší a tlak v zaklínění < 12 mm Hg.⁽¹²⁾

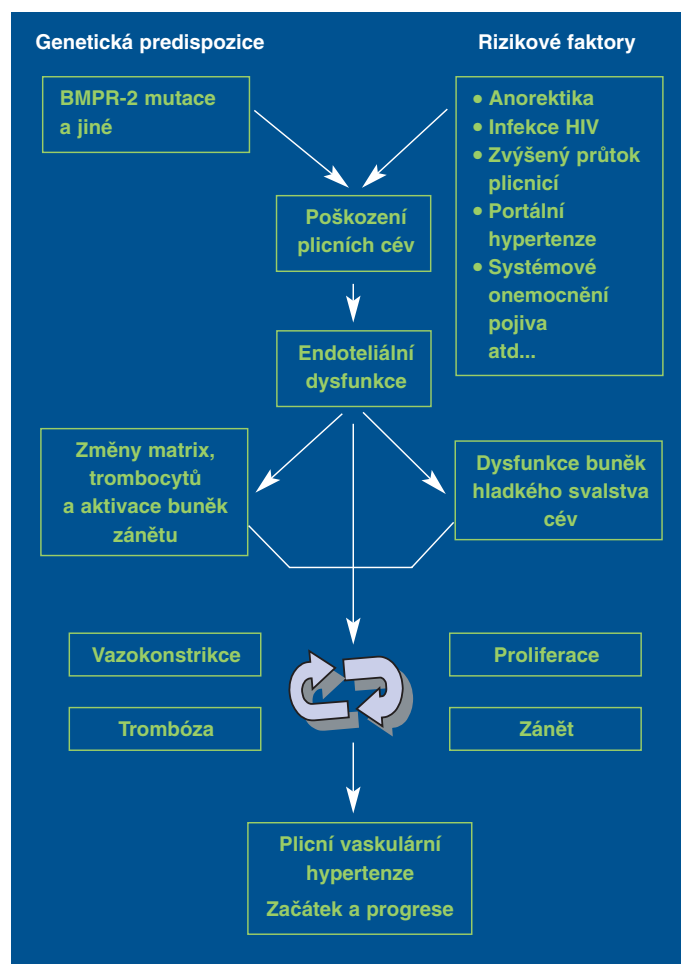
Pouze při čtyřech onemocněních dosahuje stupeň plicní hypertenze v klidu úrovně tlaků ve velkém obě-

hu, nebo se k nim přibližuje: při PAH u zkratových levo-pravých vrozených vad (Eisenmengerův syndrom), u iPAH a fPAH, u chronické tromboembolické plicní hypertenze a ojediněle u nemocných s mitrální stenózou (smíšená forma plicní hypertenze).

Na zvýšení plicní cévní rezistence se uplatňuje zpočátku endoteliální dysfunkce a vazokonstrikce, brzy však dochází k remodelaci plicního arteriálního řečiště.⁽⁵⁾

PATOGENEZE PAH

Přehledně patogenezi ukazuje modifikovaný *obrázek 1* (podle Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004; 25:2243–78).



Obr. 1 Patogeneze PAH

Endoteliální dysfunkce a remodelace plicních cév

Endoteliální dysfunkce vede k vazokonstrikci a později k muskularizaci plicních tepének až do periferie. Zároveň dochází ke ztlustění svaloviny medie. V adventicii proliferují fibroblasty, jež migrují do vnitřních vrstev tepenné stěny, a vzniká subintimální proliferace vaziva. Plicní tepny jsou v důsledku toho tuhé, málo elastické, se ztlustělou stěnou a zúženým lumen. Hypertenzní plicní cévní změny směřují k dalšímu zvýšení plicního cévního odporu a plicní hypertenze se dále zvyšuje.^(5,6) Ta vede již uvedeným bludným kruhem k další remodelaci

plicních tepen. Vznikají změny nekrotizující arteritidy. V plicní periférii dochází také k nové tvorbě cévních útvarů, tzv. plexiformních lézí, které jsou charakteristické pro těžkou plicní hypertenzi. Tyto leze jsou typickým patologickoanatomickým nálezem u iPAH a fPAH a jim podobným těžkým plicním hypertenzím, včetně Eisenmengerova syndromu.^(15,16) Plexiformní léze obsahují shluk endoteliálních buněk s mutacemi receptorů somatického TGF- β 2. Porušená angiogenní reakce je podkladem tvorby plexiformních lézí. V malých plicních tepnách se tvoří trombózy.

PAH je tedy onemocnění provázené proliferací (buňky hladkého svalstva i endoteliální buňky) a okluzími cév, způsobenými jednak trombózami, jednak proliferativními změnami.

Prvotní podněty remodelace mohou být buď mechanické (stres cévní stěny), nebo humorální (mediátory zánětu). Na tyto podněty reaguje endotel plicních cév, jenž produkuje nadměrně látky s vazokonstrikčním účinkem a růstové faktory – například endotelin-1, tromboxan a destičkový růstový faktor (Platelet Derived Growth Factor – PDGF). Tyto působky vedou nejen k vazokonstrikci, ale stimulují pravděpodobně i remodelaci cév.⁽⁶⁾

Opačným způsobem účinkují vazodilatační působky – oxid dusnatý (NO) a prostacyklin. U PAH vzniká porucha rovnováhy mezi prostacyklinem a tromboxanem ve prospěch tromboxanu. U pacientů s PAH jsou koncentrace metabolitů prostacyklinu (6-ketoprostacyklin $F_2\alpha$) v moči sníženy a koncentrace metabolitu tromboxanu v moči (tromboxan B_2) zvýšeny.⁽¹⁷⁾ Snížená je také tvorba prostacyklinsyntázy v malých a středních plicních tepnách.⁽¹⁸⁾ Dochází k převaze vazokonstrikčních a proliferaci působících působků.⁽⁶⁾

U PAH lze nalézt snížené koncentrace endoteliální izoformy NO syntázy ve tkáni plicních cév,⁽¹⁹⁾ zvýšené koncentrace plazmatického serotoninu a snížený obsah serotoninu v krevních destičkách. Nedávno byly zjištěny mutace 2B receptorů serotoninového transportéru 5-hydroxytryptaminu (5-HT2B).⁽²⁰⁾

Další vazodilatátor vazoaktivní intestinální peptid, který je současně inhibitorem destiček a inhibitorem proliferace buněk, je snížen v séru a plicích pacientů s PAH.⁽²¹⁾

Endoteliální dysfunkce vede také ke zvýšení adhezivity trombocytů. Hladina von Willebrandova faktoru, PAI-1 a tPA jsou u nemocných s PAH zvýšeny. Kromě aktivace destiček se tromboxan, serotonin a PDGF β uvolňují ve zvýšené míře. Sérum nemocných s PAH vykazuje zvýšené hodnoty některých cytokinů, například IL-1 a IL-6 a zvýšenou koncentraci trombomodulinu. Dochází ke snížení trombotické aktivity a převaze prokoagulační aktivity.^(22,23)

Trombotické změny jsou důsledkem remodelace a samy ji podporují. Aktivita trombinu stimuluje růst fibroblastů i buněk hladkého svalstva. Současně stimuluje tvorbu vazokonstrikčních působků, například tromboxanu. Také z destiček se uvolňují vazokonstrikční působky a současně růstové faktory působící na endotelie, buňky hladké svaloviny i fibroblasty. Tak se remodelace a trombóza bludným kruhem navzájem ovlivňují a společně zhoršují plicní hypertenzi.⁽⁵⁾

Vzhledem k přítomnosti predispozičních prokoagulačních faktorů a k přítomnosti trombóz v drobných plicních cévách je u všech pacientů s PAH indi-

kována dlouhodobá antikoagulační léčba. Neexistují randomizované prospektivní studie s warfarinem, existuje ale retrospektivní studie porovnávající přežívání nemocných s iPAH⁽²⁴⁾ (tabulka IV).

Tabulka IV

Antikoagulační léčba u iPAH; přežívání nemocných s iPAH nereagujících na léčbu blokátory kalciových kanálů

| Přežívání nemocných | Antikoagulační léčba | Bez antikoagulační léčby |
|---------------------|----------------------|--------------------------|
| Jednoleté | 91 % | 52 % |
| Třileté | 62 % | 31 % |
| Pětileté | 47 % | 31 % |

Z vazokonstrikčních působků stojí zvláště za zmínku endotelin-1.⁽²⁵⁾ Ten je mocným vazokonstriktoem a stimuluje také proliferaci hladkého svalstva plicních tepen.⁽²⁶⁾ Plazmatická koncentrace endotelinu-1 je u PAH zvýšena a nepřímo koreluje s velikostí plicního krevního průtoku a minutovým srdečním výdejem. Koncentrace endotelinu koreluje se závažností PAH⁽²⁷⁾ a dokonce i s prognózou PAH.⁽²⁸⁾

Endotelin stimuluje neutrofilů a žírných buněk a také tvorbu cytokinů. Je zajímavé, že v plexiformních lézích lze zjistit zvýšenou expresi receptorů ET.⁽²⁵⁾ Endotelin je jedním z hlavních mediátorů PAH; působí vazokonstrikci, hypertrofii a proliferaci buněk hladkého svalstva.⁽²⁵⁾ Vede k dysfunkci a proliferaci endoteliálních buněk. Endotelin podporuje růst fibroblastů a tím i vznik fibrózy,⁽²⁹⁾ vykazuje prozánětlivé působení, projevující se uvolněním cytokinů a zvýšením permeability cévní stěny. V experimentu vede chronické zvýšení exprese ET k plicnímu zánětu a vede také k plicní fibróze.⁽³⁰⁾ Tabulka V ukazuje zdůvodnění léčby inhibitory endotelinových receptorů.

Tabulka V

Zdůvodnění léčby inhibitory endotelinových receptorů

- plazmatické koncentrace ET jsou zvýšeny u iPAH, plicní fibrózy a chorob pojiva (např. systémové sklerózy),
- koncentrace ET koreluje se závažností PAH a dokonce i s prognózou PAH,
- ET receptory jsou přítomny ve zvýšené míře v plicích pacientů s PAH

Tabulka VI ukazuje přehled mediátorů plicních cévních reakcí u PAH podle Farbera a Lescalza 2004.⁽⁶⁾

Tabulka VI

Přehled mediátorů plicních cévních reakcí u PAH

| Vazokonstrikce | Buněčná proliferace | Trombóza |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Zvýšení tromboxanu | Zvýšení VEGF | Zvýšení tromboxanu |
| Snížení prostacyklinu | Snížení prostacyklinu | Snížení prostacyklinu |
| Snížení NO | Snížení NO | Snížení NO |
| Zvýšení ET-1 | Zvýšení ET-1 | |
| Zvýšení 5-HT | Zvýšení 5-HT | Zvýšení 5-HT |
| Snížení VIP | Snížení VIP | Snížení VIP |

NO – oxid dusnatý, ET-1 – endotelin-1, 5-HT – 5-hydroxytryptamin, VIP – vazoaktivní intestinální peptid (Vascular Intestinal Peptide), VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor)

Vyvolávající faktor u idiopatické a familiární PAH není znám. V ostatních případech PAH je jím vaskulitida, hyperkinetická cirkulace, virová infekce (virus HIV, ale také zřejmě viturs herpes HHV-8 a virus hepatitidy C) nebo abúzus anorektik.⁽⁵⁾

PAH vykazuje závažnou prognózu.^(1,12,31,32) Medián přežívání pacientů s iPAH před objevením nových léčebných způsobů činil ve stadiu NYHA I a II 6 let, ve stadiu NYHA III 2,5 let a ve stadiu NYHA IV pouze 0,5 roku. Prognóza PAH je horší než některých maligních nádorů.

Je nutné bohužel konstatovat, že PAH se často diagnostikuje pozdě. Je to způsobeno nihilismem z dřívějších let, kdy léčebné možnosti byly značně omezené. Průměrná doba od počátku symptomů k diagnóze činí u PAH 2,5 let. Pozdní diagnóza je způsobena:

- a) sníženým rozpoznáváním,
- b) nespecifickými symptomy,
- c) záměnou za jiné stavy,
- d) skutečností, že diagnóza PAH je diagnózou per exclusionem a musí se soustředit do vybraných center (II. interní klinika kardiologie a angiology, VFN a 1. LF UK, Praha 2; Klinika kardiologie, IKEM, Praha 4).

Co dělat pro zvýšený záchyt PAH?

Výrazné zlepšení znalostí patogeneze a léčby nutí uvažovat o možnosti diagnózy PAH. Jak to dělat? Provádět screening ohrožených skupin na známky plicní hypertenze, dilatace a hypertrofie pravé komory.

Které skupiny nemocných je nutné podrobit screeningu?

Všechny přímé příbuzné nemocných s idiopatickou plicní arteriální hypertenzí je proto třeba vyšetřit a vyloučit možnost familiární PAH. Asymptomatické příbuzné prvního stupně pacientů s PAH je doporučováno echokardiograficky vyšetřovat v intervalu 3–5 let nebo v případě manifestace možných symptomů plicní hypertenze.

U nemocných se systémovou sklerodermií má být vzhledem k vysoké prevalenci plicní hypertenze provedeno echokardiografické vyšetření jednou ročně. Pacienty s ostatními vaskulitidami je doporučováno echokardiograficky vyšetřit až v případě vzniku symptomů suspektních z plicní hypertenze. U nemocných s portální hypertenzí je třeba provést echokardiografické vyšetření vždy před zvažovanou transplantací jater. Pacienty HIV pozitivní a nemocné s anamnézou léčby anorektiky je vhodné echokardiograficky vyšetřit v případě manifestace příznaků suspektních z plicní hypertenze. Je třeba rovněž provést screening u pacientů s vrozenými levo-pravými zkratovými vadami srdečními a u nemocných s anamnézou plicní embolie, zejména masivní.

Výrazným pokrokem v léčbě bylo zavedení používání trvalé infuze prostacyklinu,^(32–34) jakož i podávání některých analog prostacyklinu, Iloprostu inhalačně,⁽³⁵⁾ treprostinilu trvalou podkožní infuzí.⁽³⁶⁾ Zavedení neselektivního blokátoru endotelinových receptorů Bosentanu představuje další významný pokrok léčby plicní arteriální hypertenze.^(37,38) Zajímavá se jeví i léčba sildenafilem.⁽³⁹⁾

Zkouší se i kombinační léčba plicní arteriální hypertenze.^(40,41)

Je potěšující, že zaostávání této problematiky u nás se počíná dohánět.^(42,43) Zaostávání lze pocho-pit, protože se jedná vesměs o léčbu finančně náročnou. Údaje z randomizovaných studií, které budou uvedeny na jiném místě, však přesvědčivě dokládají, jak nové léčebné způsoby změnily prognózu tohoto velice vážného onemocnění.

LITERATURA

1. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium – Primary pulmonary hypertension 1998. Geneva: World Health Organization, 1998.
2. Widimský J. Světové sympozium o primární plicní hypertenzi, 1998. *Cor Vasa* 1999;41:K68–K70.
3. Simonneau G, Galie N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S–12S.
4. The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2004; 25:2243–78.
5. Jansa P, Aschermann M, Riedel M, a spol. Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze v ČR. *Cor Vasa* 2004;46:K35–K44.
6. Farber HW, Lescaillo J. Pulmonary arterial hypertension. Review article. *N Engl J Med* 2004;351:1655–65.
7. De Caestecker M, Meyrick B. Bone morphogenetic proteins, genetics, and the pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Resp Res* 2001;2:193–7.
8. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111–7.
9. Fishman AP. Etiology and pathogenesis of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:242S–247S.
10. Paecock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999;54:1107–8.
11. Gurtner HP. Etiologie und Häufigkeit der primär vaskulären Formen des chronischen Cor pulmonale? *Dtsch Med Wschr* 1969;94:850–4.
12. Widimský J. Pulmonale Hypertonie. G. Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 1981:350S.
13. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;335:609–16.
14. Bíbová J, Hampl V. Anorektika a plicní hypertenze. *Čas Lék čes* 2000;139:67–70.
15. Björnsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:16–25.
16. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 156 classically diagnosed cases. *Circulation* 1970;42: 1163–84.
17. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70–5.
18. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925–32.
19. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214–21.
20. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter over expression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108:1141–50.
21. Petrov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of pri-

- mary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003;111:1339–46.
22. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580–7.
 23. Chaouat A, Weitzenblum E, Higgenbottom T. The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1996;9:356–63.
 24. Frank H, Mlczech J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997;112:714–21.
 25. Galie N, Manes A, Branzi A. The prostacyclin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227–37.
 26. Hassoun PM, Thappa V, Landman MJ, Fanburg BL. Endothelin 1 mitogenic activity on pulmonary vascular smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;199:165–70.
 27. Rubens C, Eser R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the prognosis of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1562–9.
 28. Galie N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L, et al. Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest* 1996;26:A48.
 29. Morelli S, Ferri C, Poletti E, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 1995;99: 255–60.
 30. Hochem G, Schwarz A, Fagan KA, et al. Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2000;23:19–26.
 31. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
 32. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477–82.
 33. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacycline) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296–301.
 34. Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, et al. Prostanoid therapy for pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 (Suppl S):56S–61S.
 35. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.
 36. 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 Resp Crit Care Med* 2002;165:800–4.
 37. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
 38. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, et al. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 (Suppl S):62S–67S.
 39. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158–64.
 40. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515–22.
 41. Wilkens H, Guth A, König J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218–22.
 42. Jansa P, Susa Z, Aschermann M. Současné možnosti léčby primární plicní hypertenze – jsou srovnatelné se světem? *Cor Vasa* 2002;44:542–3.
 43. Al-Hiti H, Málek I, Kettner J, Kautzner J. Nové poznatky o terapii primární plicní hypertenze. *Cor Vasa* 2002;44:519–24.

Došlo do redakce 7. 11. 2005

Přijato k otiskání 13. 1. 2006