

Plicní hypertenze u chronických plicních onemocnění

Jiří Widimský

*Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny,
Subkatedra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika*

Widimský J (Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Subkatedra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika). **Plicní hypertenze u chronických plicních onemocnění.** *Cor Vasa* 2007;49(1):25–33.

Plicní hypertenze u chronických plicních onemocnění je definována na rozdíl od plicní arteriální hypertenze středním tlakem v plicnici ≥ 20 mm Hg (u plicní arteriální hypertenze ≥ 25 mm Hg) a tlakem v zaklínění nižším než 12 mm Hg. Prevalenci plicní hypertenze u plicních onemocnění lze odhadnout na 2–6/1 000 nemocných, incidenci pak na 1–3/10 000 osob, což představuje 100krát častější incidenci než je incidence idiopatické plicní arteriální hypertenze.

Plicní hypertenze při chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) je vyvolána alveolární hypoventilací, vedoucí k alveolární hypoxii a plicní vazokonstrikci. Jak akutní, tak chronická hypoxie vyvolává plicní vazokonstrikci. Dochází ke vzniku endoteliální dysfunkce a k remodelaci menších plicních arterií.

Respirační acidóza potencuje hypoxickou plicní hypertenzi a naopak respirační alkalóza ji zeslabuje. Ke zhoršení plicní hypertenze při CHOPN přispívá i přítomnost polycytemie a hypervolemie u těžších nemocných. Základem remodelace plicních arterií je patrně poškození endotelu vyvolané hypoxií. Endoteliální dysfunkce vede ke zvýšené tvorbě vazokonstrikčních látek – endotelinu a tromboxanu A_2 a ke snížené tvorbě vazodilatačních látek – NO a prostacyklinu.

Remodelace plicních cév při plicních onemocněních je charakterizována hypertrofií svaloviny medie v drobných plicních arteriích, vznikem svaloviny v plicních arteriolách, proliferací endoteliálních buněk i fibroblastů. Anatomické změny plicních arterií a arteriol jsou při plicních onemocněních reverzibilní.

Existuje individuální variabilita ve vnímavosti plicních cév vůči hypoxii u lidí. Tím lze částečně vysvětlit různé stupně plicní hypertenze u hypoxické plicní hypertenze.

Plicní hypertenze u CHOPN bývá obvykle mírná až středně těžká. Střední tlak v plicnici se pohybuje mezi 20–42 mm Hg. Progrese plicní hypertenze je pomalá. Plicní hypertenze progreduje průměrně o 0,5–0,6 mm Hg za rok. Rychlejší progresi vykazují pacienti s těžkou hypoxemií nebo pacienti s těžkou plicní hypertenzí.

Nejdříve je střední tlak v plicnici normální v klidu, ale při zátěži 40 W v rovnovážném stavu stoupá střední tlak v plicnici nad 30 mm Hg – hovoříme o plicní hypertenzi při zátěži.

Přítomnost plicní hypertenze při zátěži značí větší pravděpodobnost vzniku pozdější klidové plicní hypertenze. Opětované vzestupy tlaku v plicnici při zátěži přispívají patrně ke vzniku srdečního selhání. Rovněž během spánku (zejména REM spánku) se zhoršuje plicní hypertenze paralelně se zhoršením hypoxemie.

Ke zhoršení plicní hypertenze dochází během akutních infekcí dýchacích cest paralelně se zhoršením respirace, kdy střední tlak v plicnici stoupá i o 20 mm Hg a tyto epizody mohou přispět ke vzniku pravostranného srdečního selhání.

Těžká plicní hypertenze se vyskytuje jen asi u 10 % pacientů s CHOPN s výjimkou situací, kdy jsou tito vyšetřeni během akutní exacerbace, nebo pokud jsou obézní s alveolárním hypoventilačním syndromem nebo syndromem spánkové apnoe. Těžkou plicní hypertenzi mohou způsobit další onemocnění, jako onemocnění levého srdce (mitrální nebo aortální vady), levostranné srdeční selhání, ICHS, hypertenze, kardiomyopatie a plicní embolizace. Mezi příčiny těžké plicní hypertenze u CHOPN patří individuální rozdíly v reaktivitě plicních cév na hypoxii, rozdíly v intenzitě remodelace i genetické rozdíly. Cévní přestavba u těchto pacientů připomíná přestavbu plicních cév u plicní arteriální hypertenze.

Přestože plicní hypertenze bývá u plicních onemocnění většinou mírná, méně často středně těžká a zřídka těžká, je střední tlak v plicnici i v multivariační analýze nejlepším prediktorem životní prognózy.

Pokrok v neinvazivní diagnostice plicní hypertenze přinesla dopplerovská echokardiografie. U pacientů s CHOPN však skýtá někdy nemalé obtíže. Důležité je odhalení dilatace pravé komory. Pro posouzení přítomnosti hypertrofie pravé komory je významné stanovení tloušťky volné stěny pravé komory. Chybění abnormalit velikosti a funkce pravé komory většinou vylučuje plicní hypertenzi.

Nejdříve je ejekční frakce pravé komory normální v klidu a při zátěži se dále zvyšuje. Při další progresi je ejekční frakce pravé komory v klidu sice normální, ale při zátěži nestoupá, později dokonce paradoxně klesá. Při klidové plicní hypertenzi bývá ejekční frakce pravé komory již v klidu snížena. Posouzení funkce pravé komory v klidu a při zátěži je možné radionuklidovou ventrikulografií a echokardiografií. Posouzení funkce a velikosti pravé komory lze provést také spirální CT-angiografií nebo nejlépe NMR.

Závěr přehledu upozorňuje na obtíže v diagnostice pravostranného srdečního selhání a vymezuje možnou úlohu vazodilatační léčby především u pacientů s těžkou plicní hypertenzí.

Klíčová slova: Plicní hypertenze při CHOPN – Cor pulmonale – Vývoj a prognóza plicní hypertenze při CHOPN

Unlike pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension in chronic lung diseases is defined by a mean pulmonary artery pressure ≥ 20 mmHg (being ≥ 25 mmHg in pulmonary arterial hypertension) and a capillary wedge pressure below 12 mmHg. The estimated prevalence and incidence of pulmonary hypertension due to lung diseases is 2-6/1,000 patients and 1-3/10,000 patients, respectively; the latter being a 100-fold of the incidence of idiopathic pulmonary arterial hypertension.

Pulmonary hypertension in the presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is caused by alveolar hypoventilation leading to alveolar hypoxia and pulmonary vasoconstriction. The result is endothelial dysfunction and remodeling of smaller pulmonary arteries.

Respiratory acidosis exacerbates hypoxic pulmonary hypertension, respiratory alkalosis decreases hypoxic pulmonary hypertension. Pulmonary hypertension associated with COPD becomes more severe in the presence of polycythemia and hypervolemia. The primary cause of pulmonary artery remodeling seems to be hypoxia-induced endothelial damage. Endothelial dysfunction results in increased production of the vasoconstrictors endothelin and thromboxane A_2 and decreased production of the vasodilators NO and prostacyclin.

Remodelling of the smaller pulmonary arteries in the presence of lung diseases is characterized by hypertrophy of the medial musculature in tiny pulmonary arteries, smooth muscle formation in pulmonary arterioles, and endothelial cell and fibroblast proliferation. The anatomical changes in pulmonary arteries and arterioles occurring in lung diseases are reversible.

There is individual variability in the susceptibility of pulmonary vessels to hypoxia in man. This may partly explain the various degrees of pulmonary hypertension in hypoxic pulmonary hypertension.

Pulmonary hypertension in COPD is usually mild to moderate. Mean pulmonary artery pressure is in the range of 20-42 mmHg, and progression of pulmonary hypertension is slow, at an average rate of 0.5-0.6 mmHg per year. A more rapid rate of progression is seen in patients with severe hypoxemia or those with severe pulmonary hypertension.

While, initially, mean pulmonary artery pressure at rest is normal, at a workload of 40 W during steady state exercise will rise to over 30 mmHg; this is referred to as exercise-induced pulmonary hypertension.

Presence of exercise-induced pulmonary hypertension suggests a higher likelihood of development of resting pulmonary hypertension at a later time. Repeated increases in pulmonary artery pressure seem to contribute to the development of heart failure. Likewise, pulmonary hypertension during sleep (particularly REM sleep) tends to exacerbate in parallel with deteriorating hypoxemia.

Exacerbation of pulmonary hypertension occurs also during acute airway infection along with deterioration of respiratory insufficiency when mean pulmonary artery pressure rises by as much as 20 mmHg and these episodes may contribute to the development of right-heart failure.

Severe pulmonary hypertension occurs in about 10% COPD patients except for cases whereby these are examined during acute exacerbation or are obese with primary alveolar hypoventilation or have a syndrome of sleep apnea. Severe pulmonary hypertension may be caused by concomitant diseases such as left-heart disease (mitral or aortic valve disease), left-heart failure, CHD, hypertension, cardiomyopathy or pulmonary embolism. Causes of severe pulmonary hypertension in COPD include individual differences in the reactivity of pulmonary vessels to hypoxia, differences in the degree of remodelling, and genetic differences. Vascular remodelling in these patients resembles pulmonary vascular remodelling in pulmonary arterial hypertension.

Although pulmonary hypertension in lung diseases is usually mild, less frequently moderate, and rarely severe, mean pulmonary artery pressure is the best prognostic factor in multivariate analysis.

A major development in the non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension was the introduction of Doppler echocardiography; however, this method may be associated with considerable problems in COPD patients. Every effort should be made to identify right ventricular dilatation. A useful tool for assessing the presence of right ventricular hypertrophy is determination of right ventricular free wall thickness. In most cases, absence of abnormal right ventricular size and function rules out pulmonary hypertension.

Initially, right ventricular ejection fraction at rest is normal, rising with increasing workload. On progression, right ventricular ejection fraction is normal at rest but does not increase during exercise or even decreases, quite paradoxically, at a later stage. In resting pulmonary hypertension, right ventricular ejection fraction is decreased already at rest. The techniques used to assess right ventricular function at rest and during exercise include radionuclide ventriculography and echocardiography. Right ventricular function and size can also be assessed using spiral CT-angiography or, ideally, nuclear magnetic resonance imaging. In conclusion, the review points to pitfalls in the diagnosis of right-heart failure and defines the potential role of vasodilator therapy, particularly in patients with severe pulmonary hypertension.

Key words: Pulmonary hypertension in COPD – Cor pulmonale – Development and prognosis of pulmonary hypertension in COPD

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

DEFINICE

Podle klasifikace Světové zdravotnické organizace rozdělujeme plicní hypertenzi do následujících kategorií.

1. Plicní arteriální hypertenze
 2. Plicní žilní hypertenze
 3. Plicní hypertenze spojená s chorobami respiračního systému a/nebo hypoxemií
 4. Plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci
 5. Plicní hypertenze při jiných onemocněních
- Plicní hypertenze u chronických plicních chorob se podle této klasifikace dělí na následující skupiny:

- Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)
- Intersticiální onemocnění plic
- Obstrukční spánková apnoe
- Chronická alveolární hypoventilace u zdravých plic (poruchy regulace dýchání, poruchy neuromuskulární)
- Chronická výšková hypoxie
- Vývojové abnormality (alveolokapilární dysplazie)

Plicní hypertenze u chronických plicních onemocnění je definována na rozdíl od plicní arteriální hypertenze středním tlakem v plicnici ≥ 20 mm Hg (u plicní arteriální hypertenze ≥ 25 mm Hg) a tlakem

v zaklínění nižším než 12 mm Hg.^(1,2) U plicních onemocnění tedy vzniká prekapilární plicní hypertenze. Můžeme se však také nezdědka setkat u pacientů s chronickým plicním onemocněním se smíšenou formou plicní hypertenze, kdy nacházíme zvýšený tlak v plicnici i v zaklínění.⁽³⁾ Pro přítomnost prekapilární složky svědčí zvýšený transpulmonální gradient (nad 8–10 mm Hg). Smíšenou plicní hypertenzi můžeme zjistit u pacientů s plicním onemocněním, komplikovaným přítomností levostranného srdečního selhání, u pacientů s levostrannými chlopňovými vadami, u kardiomyopatie zejména dilatační, u ischemické choroby srdeční (ICHS), u hypertenze, u perikarditidy a dalších srdečních onemocnění.

Nejběžnějším plicním onemocněním je CHOPN, zaměříme se proto na hypertenzi při CHOPN.

VÝSKYT

Naeije⁽⁴⁾ odhaduje prevalenci plicní hypertenze u CHOPN na 10–30 % u pacientů alespoň jednou dříve hospitalizovaných pro toto onemocnění.

Prevalenci významného cor pulmonale lze odhadnout podle Naeije,⁽⁴⁾ Rubina⁽⁵⁾ a Fishmana a spol.⁽⁶⁾ na 2–6/1 000 pacientů, incidence pak na 1–3/10 000 nemocných, což představuje 100krát častější incidence než je incidence idiopatické plicní arteriální hypertenze.^(4,5)

Podle Arcasoye a spol.⁽⁷⁾ se plicní hypertenze vyskytuje u 18 % nemocných s CHOPN a u 59 % nemocných s intersticiální plicní fibrózou. Tyto údaje jsou však selektivní, představují totiž údaje centra zabývajícího se redukcí plicní chirurgií pacientů s CHOPN a pacientů–kandidátů transplantace plic.

Plicní hypertenze se nevyskytuje pravidelně u pacientů se středně těžkou CHOPN; například ve studii Weitzenbluma a spol.,⁽⁸⁾ která zahrnuje pacienty s CHOPN s průměrným FEV1 $1,2 \pm 0,5$ l a průměrným PaCO₂ 63 ± 11 mm Hg, mělo plicní hypertenzi 35 % nemocných (62 ze 175).

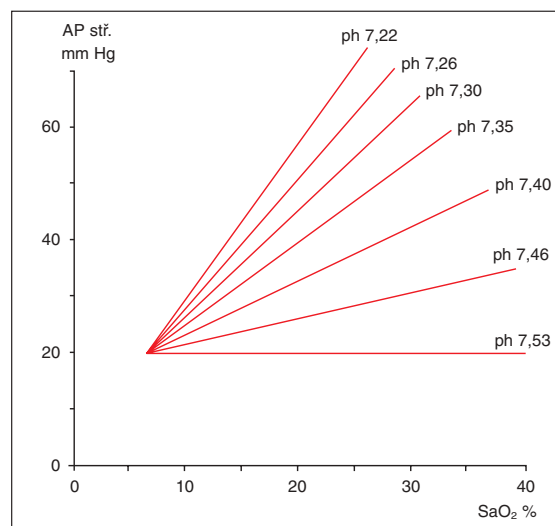
PATOGENEZE A PATOFYZIOLOGIE

Alveolární hypoventilace vede k alveolární hypoxii, která způsobuje plicní vazokonstrikci. Vazokonstrikce je lokalizována v malých prekapilárních arteriích. Jak akutní, tak chronická hypoxie vyvolává plicní vazokonstrikci. Dochází ke vzniku endoteliální dysfunkce a k remodelaci menších plicních arterií.

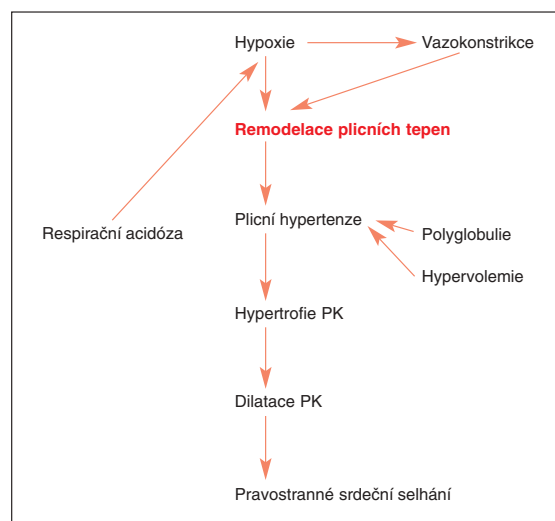
Respirační acidóza potencuje hypoxickou plicní hypertenzi a naopak respirační alkalóza ji zeslabuje.⁽³⁾ Vyvolávajícím faktorem je změna pH, protože i metabolická acidóza v nepřítomnosti plicního onemocnění například při nemoci beri-beri je schopna vyvolat plicní hypertenzi. Také inhalace CO₂ nevede k významnějšímu ovlivnění plicního oběhu.⁽⁹⁾ Významný účinek má těžší acidóza, jak také vyplývá z obrázku 1.

K zhoršení plicní hypertenze při CHOPN přispívá i přítomnost polycytemie a hypervolemie u těžších případů onemocnění.

Schéma patofyziologických faktorů účastnících se vzniku plicní hypertenze u CHOPN ukazuje obrázek 2. Plicní hypertenze bývá obvykle přítomna u pacientů s výraznější hypoxemií, s arteriální tenzí kyslíku 55–60



Obr. 1 Vztah tlaku v plicnici, stupně hypoxemie a pH krve
AP stř. – střední tlak v plicnici



Obr. 2 Patofyziologické schéma plicní hypertenze u chronické obstrukční plicní nemoci

PK – pravá komora

mm Hg. Důležité se jeví pro vznik plicní hypertenze v průběhu CHOPN, zejména zhoršování hypoxemie.⁽¹⁾

Základem remodelace je patrně poškození endotelu plicních arterií vyvolané hypoxií. Endoteliální dysfunkce vede ke zvýšené tvorbě vazokonstrikčních látek – endotelinu a tromboxanu A₂ a ke snížené tvorbě vazodilatačních látek – NO a prostacyklinu. Endotelin-1 a tromboxan A₂ mají též proliferativní vliv.⁽¹⁰⁾ Remodelace plicních cév byla pozorována také u pacientů s CHOPN bez hypoxemie a dokonce u kuřáků bez obstrukce dýchacích cest.⁽¹¹⁾ Intenzivně se zkoumá genetický vliv. Byl popsán vliv polymorfismu transportního genu pro serotonin.⁽¹²⁾ Intenzivně se také zkoumá podíl zánětlivé komponenty při vzniku remodelace.

Remodelace plicních cév při plicních onemocněních je charakterizována hypertrofií svaloviny medie

v drobných plicních arteriích, vznikem svaloviny v plicních arteriolách, proliferací endoteliálních buněk i fibroblastů. Remodelace plicních arterií a arteriol vede ke zmenšení lumina cév. Anatomické změny plicních arterií a arteriol jsou při plicních onemocněních reverzibilní.

Příroda připravila přirozený model vlivu hypoxie a hypoxemie na plicní oběh. Dlouhodobě žijí například lidé v jihoamerických Andách v Peru v nadmořské výšce nad 3 000 m a existuje osídlení i ve výškách nad 4 000 m nad mořem. Obyvatelé těchto výšek mají trvalou plicní hypertenzi. Ta je však reverzibilní, jak to prokázaly studie dobrovolníků, kteří se na několik měsíců přestěhovali do Limy k moři, kde jejich plicní hypertenze vymizela.⁽¹³⁾ Reakci plicní cirkulace na hypoxii lze prokázat také experimentálně expozicí v barokomoře na trvalou nebo intermitentní hypoxii.^(14,15)

Cor pulmonale je podle staré definice Světové zdravotnické organizace definováno přítomností hypertrofie pravé komory srdeční, vyvolanou plicní hypertenzí při onemocněních plic, hrudníku nebo plicních cév. Hypertrofie pravé komory vzniká po 2–3 měsících trvalé plicní hypertenze. Tato definice se již mnoho neuzívá, protože plicní hypertenze u plicních onemocnění bývá většinou jen mírná a diagnostika hypertrofie pravé komory pomocí EKG je obtížná; i echokardiografická diagnostika má své problémy (viz dále). V experimentu však vzniká hypertrofie pravé komory již po 24 hypoxických expozicích po 4 hodiny denně, po dobu 5 dnů v týdnu, tedy v době, kdy se plicní hypertenze vyskytuje jen intermitentně, v období expozice vůči výškové hypoxii v barokomoře.^(14,15)

Existuje individuální variabilita ve vnímavosti plicních cév vůči hypoxii u lidí.⁽¹⁶⁾ Tím lze částečně vysvětlit různé stupně plicní hypertenze u hypoxické plicní hypertenze.

Pokud stupeň plicní hypertenze neodpovídá stupni hypoxemie je třeba myslet na další příčiny, například plicní embolizaci, chlopňové vady i kombinaci s idiopatickou plicní arteriální hypertenzí.

PLICNÍ HYPERTENZE U RESTRIKČNÍCH PLICNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Plicní hypertenze se vyskytuje často u intersticiálních plicních fibróz, dále u pneumokoniózy a silikózy. V patogenezi hypertenze u těchto onemocnění má velký význam restrikce plicního cévního řečiště základním plicním onemocněním. Určitou roli hraje i hypoxická vazokonstrikce a závažnost často přidružené chronické obstrukce dýchacích cest.

Plicní řečiště má velikou rezervu. Proto teprve restrikce 50 % plicních cév je schopna vyvolat plicní hypertenzi. Pouze pneumonektomie vede k mírné klidové plicní hypertenzi, která je však významná při námaze, za předpokladu zdravé zbývající plice.⁽¹⁷⁾

VÝVOJ PLICNÍ HYPERTENZE U CHOPN

Plicní hypertenze u CHOPN bývá obvykle mírná až středně těžká. Střední tlak v plicnici se pohybuje mezi 20–42 mm Hg, průměr v souboru Kesslera a spol. činil $26,8 \pm 6,6$ mm Hg.⁽¹⁾ Progrese plicní

hypertenze je pomalá. Plicní hypertenze progreduje průměrně o 0,5–0,6 mm Hg za rok.^(18,19) Rozdílnou situaci s rychlejší progresí vykazují pacienti s těžkou hypoxemií nebo pacienti s těžkou plicní hypertenzí (střední tlak v plicnici ≥ 40 mm Hg).^(18,20)

Při vývoji plicní hypertenze je tlak v plicnici dosud normální v klidu, ale při zátěži 40 W v rovnovážném stavu stoupá střední tlak v plicnici nad 30 mm Hg – hovoříme o plicní hypertenzi při zátěži. Přítomnost plicní hypertenze při zátěži značí větší pravděpodobnost vzniku pozdější klidové plicní hypertenze.⁽¹⁾ Klidová plicní hypertenze se při zátěži zhoršuje výrazně, střední tlak v plicnici se může snadno zvýšit u těchto nemocných z iniciálních klidových hodnot 30 mm Hg až na 60 mm Hg při zátěži.

Opětované vzestupy tlaku v plicnici při zátěži přispívají patrně ke vzniku srdečního selhání.⁽¹⁾

Rovněž během spánku (zejména REM spánku /rapid eye movement/) se zhoršuje plicní hypertenze paralelně se zhoršením hypoxemie.

VÝSKYT TĚŽKÉ PLICNÍ HYPERTENZE U CHOPN

Exacerbace CHOPN vede k akutní respirační insuficienci u těžších nemocných. Ke zhoršení plicní hypertenze dochází během akutních infekcí dýchacích cest paralelně se zhoršením respirace,⁽²¹⁾ jak to ukazuje *tabulka I*. Střední tlak v plicnici během těchto epizod se zvyšuje i o 20 mm Hg a tyto epizody mohou přispět ke vzniku pravostranného srdečního selhání. Obdobně i periody spánkové apnoe vedoucí ke zhoršení hypoxemie způsobují paralelně zvýšení tlaku v plicnici.

Tabulka I
Hemodynamika a respirace ve stabilním stavu a během dekompenzace u CHOPN⁽²¹⁾

PaO ₂ (mm Hg)	63 ± 4	49 ± 7*
PaCO ₂ (mm Hg)	46 ± 7	59 ± 1*
AP stř. (mm Hg)	27 ± 5	40 ± 6*
PKd (mm Hg)	7,5 ± 3,1	13,4 ± 1,2*
MV l/min	3,2 ± 0,8	3,2 ± 1,1

AP stř. – střední tlak v plicnici; PKd – konečný diastolický tlak v pravé komoře, MV – minutový výdej srdeční, * – statisticky významné

Z *tabulky I* je vidět, že během epizody infekce v dýchacích cestách došlo ke zhoršení hypoxemie i hyperkapnie. Zároveň významně stoupla plicní hypertenze a zvýšil se konečný diastolický tlak v pravé komoře, jako známka pravostranného srdečního selhání. Minutový výdej se naproti tomu nezměnil.

V letech 1990–2002 vyšetřili Weitzenblum a Chaout⁽²²⁾ a Chaout a spol.⁽²⁾ srdeční katetrizací 998 pacientů s CHOPN. Těžkou plicní hypertenzí (střední tlak v plicnici vyšší než 40 mm Hg) zjistili jen u 27 z nich (2,7 %). Jen 11 z těchto 27 pacientů mělo CHOPN, jako jedinou příčinu těžké plicní hypertenze (1,1 %).

Thabut a spol.⁽²³⁾ vyšetřovali 215 pacientů s pokročilou CHOPN – kandidáty chirurgické léčby omezující objemy plic nebo kandidáty transplantace plic. Ze souboru vyloučili pacienty s akutní nebo opětovanou plicní embolizací, levostranným srdečním onemocněním, portální hypertenzí, infekcí HIV, kolagenním cévním onemocněním; dále také pacienty užívající

anorektika, nemocné s nedávnou exacerbací a pacienti s respiračními spánkovými poruchami.⁽²³⁾

U 50 % z nich zjistili střední tlak v plicnici vyšší než 25 mm Hg.⁽²³⁾ Středně těžká plicní hypertenze (podle autorů – střední tlak v plicnici 35–45 mm Hg) byla přítomna u 9,8 % pacientů.⁽²³⁾ Těžká plicní hypertenze (podle autorů – střední tlak v plicnici > 45 mm Hg) byla zjištěna u 3,7 % pacientů. Celkem 12,5 % souboru vykazovalo střední tlak v plicnici 35 mm Hg a vyšší.⁽²³⁾

Těžká plicní hypertenze je neobvyklá u pacientů s CHOPN s výjimkou situací, kdy jsou vyšetřeni během akutní exacerbace nebo pokud jsou obézní s alveolárním hypoventilačním syndromem nebo syndromem spánkové apnoe. Těžkou plicní hypertenzi mohou způsobit další onemocnění, jako onemocnění levého srdce (mitrální nebo aortální vady), jednostranné srdeční selhání, ICHS, hypertenze, kardiomyopatie a plicní embolizace.

Obrázek 3 ukazuje výsledky studie Thabuta a spol.⁽²³⁾ Z obrázku je zřejmé, že z korelace vztahu mezi FEV1 a středním tlakem v plicnici se vymyká skupina pacientů, jejichž stupeň plicní hypertenze je podstatně těžší než odpovídá snížení FEV1.⁽²³⁾

Jaké jsou příčiny těžké plicní hypertenze u CHOPN? Existují jednak individuální rozdíly v reaktivitě plicních cév na hypoxii, jak jsme se již zmínili. Mohou existovat také rozdíly v intenzitě remodelace a mohou se uplatňovat i genetické rozdíly. Uvádí se predispozice k plicní hypertenzi u pacientů s CHOPN, kteří mají polymorfismus genu pro transportní gen serotonin.⁽¹²⁾ Cévní přestavba u těchto pacientů připomíná přestavbu plicních cév u plicní arteriální hypertenze.

Je vhodné pátrat po nemocných s těžší plicní hypertenzí při CHOPN, neodpovídající snížení FEV1?

Bezpochyby ano, protože tito nemocní mívají těžší hypoxemii⁽¹⁾ a výraznější snížení difúzní kapacity plic.⁽²⁾ Mají velice závažnou prognózu; lze je patrně v budoucnosti úspěšně léčit antagonisty endotelinových receptorů nebo sildenafilem.

PROGNOSTICKÝ VÝZNAM PLICNÍ HYPERTENZE PŘI PLICNÍCH ONEMOCNĚNÍCH

Přestože plicní hypertenze bývá u plicních onemocnění mírná, méně často středně těžká a zřídka těžká, je střední tlak v plicnici i v multivariační analýze nejlepším prediktorem životní prognózy. V této problematice existují prioritní nálezy českých autorů. Ouředník a Susa již v roce 1975⁽²⁰⁾ zjistili prognostický význam plicní hypertenze při CHOPN (tabulka II). Weitzenblum a spol.⁽⁶⁾ potvrdili tyto nálezy v roce 1981.

Tabulka II
Prognóza plicní hypertenze při CHOPN⁽²⁰⁾

Stupeň plicní hypertenze	5leté přežívání
Mírná plicní hypertenze – AP stř. 20–30 mm Hg	50%
Středně těžká až těžká plicní hypertenze – AP stř. 31–50 mm Hg	30%
Velmi těžká plicní hypertenze – AP stř. > 50 mm Hg	0%

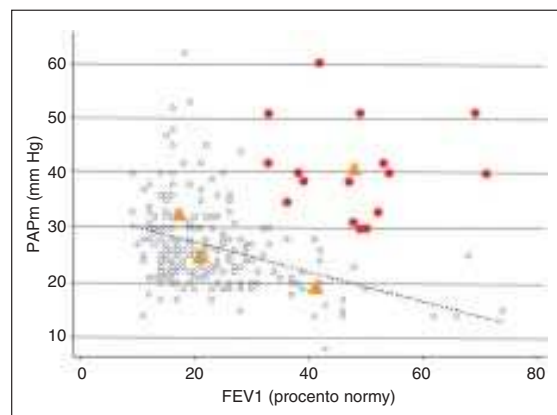
AP stř. – střední tlak v plicnici

V roce 1985 jsme zjistili, že i mírná hypertenze při CHOPN je provázena výrazně horším přežíváním nemocných (obrázek 4).⁽²⁴⁾ Také jsme zjistili prognostický význam plicní hypertenze i u jiných plicních onemocnění, konkrétně u silikózy (obrázek 5),^(24,25) kde má prognostický význam i plicní hypertenze při zátěži (obrázek 6).^(24,25) Prognostický význam plicní hypertenze jsme také zjistili u plicní tuberkulózy⁽²⁶⁾ a při chronické tromboembolické plicní hypertenzi.⁽²⁷⁾

Nálezy, jež uvádějí autoři⁽²⁰⁾ platí i po 20 letech. V roce 1995 Osvald-Mammosser a spol.⁽²⁸⁾ potvrdili, že 5leté přežívání nemocných s CHOPN a středním tlakem v plicnici vyšším než 25 mm Hg bylo 36%, zatímco u nemocných se středním tlakem v plicnici nižším než 25 mm Hg bylo podstatně vyšší, tj. 52%.⁽²⁸⁾

DIAGNOSTIKA PLICNÍ HYPERTENZE

Neinvasivní diagnostika plicní hypertenze se dlouho opírala jen o fyzikální vyšetření, elektrokardiografický (EKG) a rentgenový (RTG) snímek hrudníku. EKG je však schopné rozpoznat plicní hypertenzi se středním tlakem v plicnici ≥ 25 mm Hg za předpokladu chybění hypertrofie levé komory srdeční nebo křivky změněné infarktem myokardu nebo blokem levého Tawarova raménka.⁽²⁹⁾ Vznik EKG-známek hypertrofie



Obr. 3 Charakteristika nemocných s těžkou plicní hypertenzí při CHOPN (červené body). Podle Thabuta G, et al.⁽²³⁾

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

pravé komory závisí totiž na poměru hmotnosti pravé a levé komory. Přítomnost hypertrofie obou komor se obvykle na EKG neprojevuje, nebo jsou v EKG projevy hypertrofie levé komory; na přítomnost hypertrofie pravé komory lze usuzovat jen z nepřímých známek, např. svislé polohy srdeční, přítomnosti $P_{2,3}$ -pulmonale.⁽³⁾ Koncem 90. let upozornili Incalzi a spol., že nález EKG-křivky, v níž lze nalézt typ křivky $S_1 S_2 S_3$ a $P_{2,3}$ -pulmonale má negativní prognostický význam.⁽³⁰⁾ Tyto změny EKG však jsou pouze nepřímé známky hypertrofie pravé komory a jsou spíše vyvolány změnou polohy srdeční při emfyzému.

Pokrok v neinvasivní diagnostice plicní hypertenze přinesla echokardiografie. Dopplerovská echokardiografie propočítává systolický tlak v plicnici z vrcholové rychlosti trikuspidálního regurgitačního jetu a z omezených změn dolní duté žíly (z nich se usuzu-

je na tlak v pravé síni). Podle Arcasoye a spol.⁽⁷⁾ se ale propočet systolického tlaku v plicnici dopplerovskou echokardiografií z jetu trikuspidální insuficience daří jen u 38 % pacientů s CHOPN, 54 % pacientů s intersticiální plicní fibrózou. Důvodem je jednak obezita, jednak hyperinflace plic (u pacientů s reziduálním volem nad 150 % normy se daří propočet systolického tlaku v plicnici výrazně méně často).⁽⁷⁾ Porovnání katetrizačních údajů s dopplerovskou echokardiografií ukazuje často nesoulad.⁽⁷⁾ Pokud systolický tlak v plicnici činil ≥ 45 mm Hg podle dopplerovské echokardiografie, byl systolický tlak zjištěn přesně jen u 31 % pacientů; naproti tomu, pokud systolický tlak v plicnici byl nižší než 45 mm Hg, byl zjištěn správně u 72 % pacientů; 45 % pacientů se systolickým tlakem v plicnici při dopplerovské echokardiografií ≥ 45 mm Hg nemělo při srdeční katetrizaci vůbec plicní hypertenzi. Nedostatkem práce Arcasoye a spol.⁽⁷⁾ je skutečnost, že mezi katetrizací a dopplerovskou echokardiografií uběhlo až 48 hodin. Ideální by bylo porovnání obou metod současně provedených.

Měřitelný trikuspidální gradient zjistili Higham a spol.⁽³¹⁾ u 77 % pacientů s CHOPN. Plicní hypertenzi klasifikovali na rozdíl od předchozí studie trikuspidálním gradientem větším než 30 mm Hg, což odpovídá střednímu tlaku v plicnici 20 mm Hg. Plicní hypertenzi nacházeli podle této definice u 55 % ze 73 za sebou jdoucích pacientů. Trikuspidální gradient vykazoval hraniční korelaci s FEV1 ($r = -0,26$, $p = 0,05$) a lepší korelaci s difúzní kapacitou plic pro CO – D_{LCO} ($r = -0,42$, $p = 0,006$).

ZNÁMKY DYSFUNKCE PRAVÉ KOMORY

Důležité je odhalení dilatace pravé komory (poměr enddiastolického rozměru pravé komory k enddiastolickému rozměru levé komory $> 0,5$, enddiastolický rozměr pravé komory > 30 mm). Posuzujeme také kontraktilitu pravé komory; lze nalézt asyngii volné stěny pravé komory, někdy hypokinezi až akinezi volné stěny pravé komory. U těžké plicní hypertenze lze zjistit paradoxní pohyb septa. Parametry dysfunk-

ce pravé komory korelují také s přežíváním nemocných s CHOPN.⁽³²⁾

Pro posouzení přítomnosti hypertrofie pravé komory je významné stanovení tloušťky volné stěny pravé komory. Tloušťka volné stěny pravé komory totiž koreluje se systolickým tlakem v plicnici zjištěným dopplerovskou echokardiografií.

Na přítomnost hypertrofie pravé komory lze usuzovat také z thaliové scintigrafie myokardu podle intenzity zobrazení pravé komory.⁽³³⁾

Chybění abnormalit velikosti a funkce pravé komory vylučuje plicní hypertenzi.⁽⁷⁾

EJEKČNÍ FRAKCE PRAVÉ KOMORY

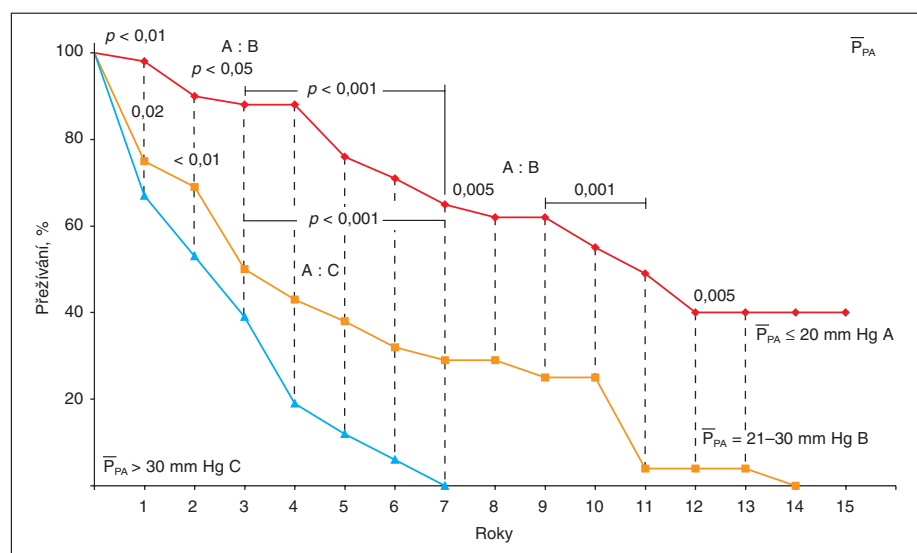
Nejdříve je ejekční frakce (EF) pravé komory u nemocných s CHOPN normální v klidu a při zátěži se dále zvyšuje. Při další progresi je EF pravé komory v klidu sice normální, ale při zátěži nestoupá, později dokonce paradoxně klesá. Při klidové plicní hypertenzi bývá EF pravé komory dokonce snížena. Posouzení EF pravé komory v klidu a při zátěži je možné radionuklidovou ventrikulografií⁽³⁴⁾ nebo echokardiografií.

Posouzení funkce a velikosti pravé komory je možné také spirální CT-angiografií nebo pomocí nukleární magnetické rezonance (NMR).

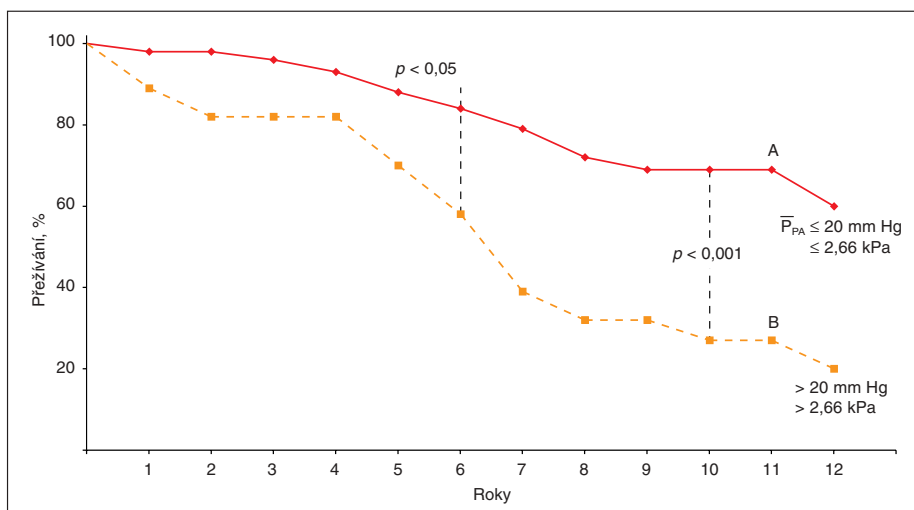
Přesné stanovení plicní hypertenze, jejího typu a velikosti umožňuje pouze srdeční katetrizace. Lze ji provádět ambulantně pomocí plovacích cévek. Je indikována především u pacientů před plicní resekční terapií a před transplantací plic a také u nemocných s podezřením na těžkou plicní hypertenzi.

PRAVOSTRANNÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ (TZV. DEKOMPENZOVANÉ COR PULMONALE)

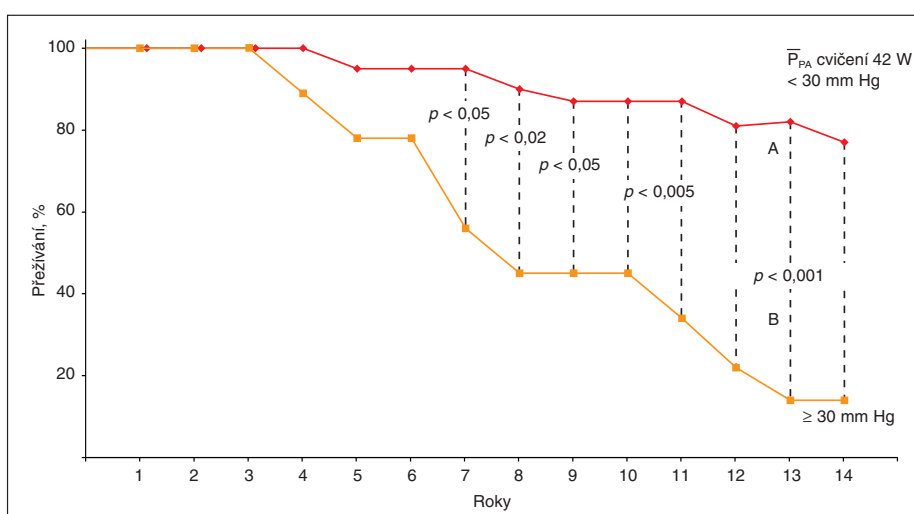
Pravostranné srdeční selhání se projeví cvalovým rytmem, tachykardií, dilatací pravé komory na echokardiografií, zvýšeným centrálním žilním tlakem, hepatjugulárním refluxem, zvětšením jater a otoky. U těžkého pravostranného srdečního selhání může být i přítomen ascites.



Obr. 4
Prognóza klidové plicní hypertenze při CHOPN
CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, A, B, C – přežívání jednotlivých skupin pacientů podle kategorie středního tlaku v plicnici



Obr. 5
Prognóza klidové plicní hypertenze u silikózy
A, B – přežívání jednotlivých skupin pacientů podle kategorie středního tlaku v plicnici



Obr. 6
Prognóza plicní hypertenze při zátěži u silikózy
A, B – přežívání jednotlivých skupin pacientů podle kategorie středního tlaku v plicnici

Někdy svádí k mylné diagnóze přítomnost jen otoků. Je třeba připomenout, že samotná porucha ventilace/perfúze plic vedoucí k hypoxemii vede také ke stimulaci renální retence soli a vody mechanismem hyperkapnické acidózy.^(4,21) Navíc, plicní hypertenze vede k aktivaci sympatiku a systému renin-angiotenzin-aldosteron. Aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteronového působí rovněž renální retenci soli a vody i v nepřítomnosti srdečního selhání (obrázek 4). Kromě toho mohou mít symetrické otoky obou dolních končetin i řadu dalších příčin. Nelze tedy považovat přítomnost periferních otoků bez dalších známek pravostranného srdečního selhání za jeho průkaz.⁽³⁵⁾

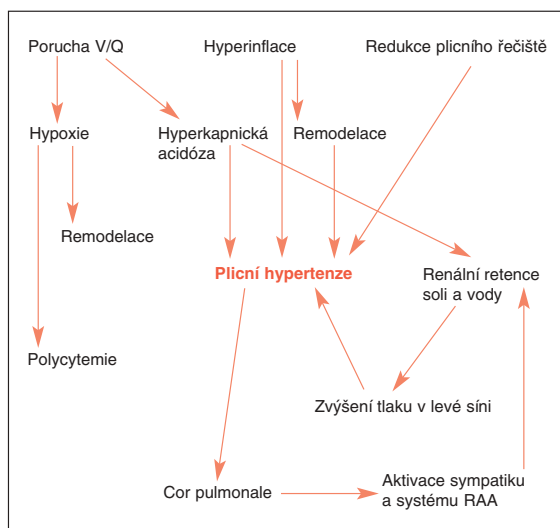
U některých pacientů s „dekompenzovaným cor pulmonale“ lze nalézt minutový výdej srdeční v mezích normy (tabulka 1) a některé parametry srdeční kontrakility nemusí být sníženy.^(35,37) Již před mnoha lety bylo zjištěno, že oxygenoterapie v akutní situaci zlepšuje funkci pravého srdce daleko lépe než digoxin.⁽³⁷⁾ Nad termínem „dekompenzované cor pulmonale“ existuje řada otázek, i když nelze pochybovat o tom, že se v rozvinuté formě pravo-

stranné srdeční selhání u pacientů v pokročilých fázích onemocnění vyskytuje.

LÉČBA PLICNÍ HYPERTENZE U CHOPN A LÉČBA PRAVOSTRANNÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Základem léčby plicní hypertenze při CHOPN je ambulantní oxygenoterapie.⁽³⁸⁾ Na rozdíl od kontrol vede ambulantní oxygenoterapie pouze k zastavení progresu plicní hypertenze, nevede však k významnějšímu poklesu plicní hypertenze.^(4,38) Vysvětlení je jednoduché. Jestliže jsme společně s B. Ošťádem ukázali, že již intermitentní hypoxie (4 hod. denně, 5 dnů v týdnu) vede po určitém počtu expozic k trvalé plicní hypertenzi, přítomné i v době, kdy zvířata dýchají vzduch;⁽³⁹⁾ není překvapením, že oxygenoterapie trvající ve většině případů 12, maximálně 16 hodin, nevede k poklesu tlaku v plicnici. Plicní hypertenze v experimentu mizí po 2–3 měsících trvalé normoxie.⁽¹³⁾ Mizí i remodelace cévních změn v plicích.⁽⁴⁰⁾

Ambulantní oxygenoterapie představuje intermitentní normoxii. V léčbě plicní hypertenze by byla



Obr. 7 Patofyziologické schéma dekompenzovaného cor pulmonale při CHOPN. Podle Naeije R.⁽⁴⁾

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

pochopitelně účinnější kontinuální oxygenoterapie,⁽⁴¹⁾ která ale dlouhodobě skýtá četné svízele, pacienti by byla patrně snášena.

VAZODILATAČNÍ LÉČBA?

Již v 60. letech jsme ukázali, že plicní hypertenze má svou funkční komponentu, kterou lze prokázat farmakologickým testem.^(42,43) Dlouhodobé zkušenosti s léčbou blokátory kalciových kanálů však nebyly příliš povzbudivé.⁽⁴⁴⁾ V současné době existuje celá řada moderních účinných vazodilatačních látek, mezi něž patří prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů a inhibitor-fosfodiesterázy 5 – sildenafil. Nejdříve by se měl zkoumat vliv těchto látek u nemocných s těžkou plicní hypertenzí při CHOPN.

DALŠÍ MOŽNÉ LÉČEBNÉ PŘÍSTUPY U CHOPN?

Nedávno zjistila retrospektivní observační analýza pacientů s CHOPN⁽⁴⁵⁾ významné snížení celkové mortality i hospitalizací CHOPN léčbou, statiny a inhibitory ACE nebo statiny a blokátory AT1. Nález byl zjištěn nejen u pacientů s CHOPN a ICHS, ale také u pacientů s CHOPN a s nízkým kardiovaskulárním rizikem. Studie nedává odpověď, zda příznivé výsledky se týkají i pacientů s pokročilým stadiem CHOPN. Výsledky neznamenaají použití těchto látek v léčbě CHOPN, ale jsou významnou výzvou k intervenční studii, která by potvrdila nebo vyvrátila tuto zajímavou léčebnou možnost.

LITERATURA

1. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. „Natural history“ of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219–24.
2. Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary

disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189–94.

3. Widimský J. Pulmonale Hypertonie. Bücherei des Pneumologen Bd. 6. Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 1981:350.
4. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:20–2.
5. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 1977;336:111–7.
6. Fishman AP. State of the art: chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:775–94.
7. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735–40.
8. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752–8.
9. Paul G, Varnauskas E, Forsberg SA, Sannerstedt R, Widimský J. Effect of carbon dioxide breathing upon the pulmonary circulation in patients with mitral valve disease. *Clin Sci* 1964;26:111–20.
10. Widimský J. Etiologie a patogeneze plicní arteriální hypertenze. *Cor Vasa* 2006;48:108–13.
11. Naeije R, Barbera JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Crit Care* 2001;5:586–9.
12. Eddahibi S, Chaoud A, Morrell N, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary diseases. *Circulation* 2003;108:1839–44.
13. Peñaloza D, Sime P, Banchero N, Gamboa R. Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes. *Med Thorac* 1962;19:449.
14. Widimský J, Ošťádal B, Urbanová D, et al. Intermittent high altitude hypoxia. *Chest* 1980;77:383–9.
15. Ošťádal B, Widimský J, et al. Intermittent hypoxia and cardiovascular system. *Rozpravy Československé akademie věd. Praha: Academia*, 1985 (95):92.
16. Bake B, Bjure J, Kasalický J, Widimský J. Effect of graded hypoxia on the distribution of pulmonary blood flow in sitting subjects studied by 133 Xenon technique. *Respiration* 1970;27:321–8.
17. Staněk V, Widimský J, Hurych J, Petříková J. Pressure, flow and volume changes during exercise within pulmonary vascular bed in patients after pneumonectomy. *Clin Sci* 1969;37: 11–22.
18. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:993–8.
19. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892–905.
20. Ouředník A, Susa Z. How long does the pulmonary hypertension last in chronic obstructive bronchopulmonary disease? In: *Pulmonary Hypertension*. Widimský J (ed.). Basel: S. Karger. *Progr Respir Dis* 1975;9:24–8.
21. Apprill M, Weitzenblum E, Oswald M, Imbs JL. Peripheral oedema in COPD patients: are they due to right heart failure? *Am Rev Respir Dis* 1991;143:A71.
22. Weitzenblum E, Chaouat A. Severe pulmonary hypertension in COPD. Is it a distinct disease? *Chest* 2005;127:1480–2.
23. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531–6.
24. Jandová R, Widimský J, Nikodýmova L. Long-term prognosis of pulmonary hypertension in chronic lung diseases. In: *Pulmonary circulation in chronic pulmonary diseases*. Widimský J, Herget J, Mlczech J (eds). Basel: S. Karger. *Progr Respir Res* 1985;20:157–69.

25. Jandová R., Widimský J. Long-term prognosis of pulmonary hypertension in silicosis. *Bull. eur. Physiopath* 1980;16:135–7.
26. Vysloužil Z., Widimský J., Suková M., Dolenský J. Prognoza nemocných s plicní hypertenzí u tuberkulózy. *Vnitř Lék* 1978;24:157–63.
27. Riedel M., Staněk V., Widimský J., Přerovský I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151–8.
28. Oswald-Mammoser M., Weitzenblum E., Quoix E., et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193–8.
29. Widimský J., Valach A., Dejdar R., et al. The electrocardiographic pattern of right ventricular hypertrophy in cor pulmonale (due to pulmonary tuberculosis). *Cardiologia (Basel)* 1960;36:287–308.
30. Incalzi RA, Fuso L, DeRosa M, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale. A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999;99:1600–5.
31. Higham MA, Dawson D, Joshi J, Nihoyannopoulos P, Morrell NW. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur Respir J* 2001;17:350–5.
32. Burgess M, Mogulkoc N, Bright Thomas RJ, et al. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:633–9.
33. Bakos K, Widimský J., Jandová R. Diagnostic value of thallium-201 myocardial perfusion scans for the assessment of right ventricular hypertrophy. In: *Pulmonary circulation in chronic pulmonary diseases*. Widimský J., Herget J., Mlczoch (eds). *Progr Respir* 1985;20:101–7.
34. Nestával A, Kidery J, Fridl P, et al. Radionuclide ventriculography of the right ventricle in diseases involving the right heart. In: *Pulmonary circulation in chronic pulmonary diseases*. Eds. J. Widimský, J. Herget, J. Mlczoch. *Progr Respir Res* 1985;20:117–25.
35. Widimský J., Ježek V. Cor pulmonale a cor pulmonale decompensatum – jak dále s těmito termíny? *Vnitř Lék* 1990;36:794–9.
36. Ježek V. Left ventricular volumetry and function in chronic cor pulmonale. *Cor Vasa* 1981;23:94–103.
37. Berglund E, Widimský J., Malmberg R. Lack of effect of digitalis in patients with pulmonary disease with and without heart failure. *Am J Cardiol* 1963;11:477–82.
38. Weitzenblum E, Kessler R, Oswald M, Fraisse M. Medical treatment of pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *Eur Respir J* 1994;7:148–52.
39. Widimský J., Urbanová D., Ressler J., et al. Effect of intermittent high altitude hypoxia on the myocardium and lesser circulation in the rat. *Cardiovasc Res* 1973;7:798–808.
40. Urbanová D., Ressler J., Widimský J., et al. Pulmonary vascular changes induced by intermittent altitude hypoxia and their reversibility in rat. *Beitr Path* 1973;150:389–99.
41. Widimský J., Ošťádal B., Urbanová D., Pelouch V., Procházka J. Intermittent or continuous hyperoxia in the treatment of chronic hypoxia-induced cardiopulmonary changes. In: *Interaction between Heart and Lung*. S. Daum (ed). Stuttgart, New York: Thieme, 1989:75–6.
42. Widimský J., Kasalický J., Valach A., et al. Effect of Priscol on the pulmonary circulation. *Br Heart J* 1960;22:571–8.
43. Widimský J., Kasalický J., Dejdar R., Vysloužil Z., Lukeš M. Effect of reserpine on the lesser circulation in chronic pulmonary diseases. *Br Heart J* 1962;24:274–8.
44. Saadjian A, Philip-Joet F, Vestri R, Arnaud A. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18 month hemodynamic study. *Eur Respir J* 1988;1:716–20.
45. Mancini GBJ, Erminan M, Zhang B, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JACC* 2006;47:2554–60.

Došlo do redakce 14. 11. 2006

Přijato k otištění 11. 12. 2006