Myslíte na plicní arteriální hypertenzi u pacientů ve vyšším věku?

Blanka Kočišková, Yvona Kotroušová*, Pavel Jansa**

*Interní ambulance, Blatná, *Ambulance praktického lékaře, Blatná, **II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika*

Kočišková B, Kotroušová Y, Jansa P. **Myslíte na plicní arteriální hypertenzi u pacientů ve vyšším věku?** *Cor Vasa* 2009;51(1):49–51.

Je všeobecně známo, že plicní arteriální hypertenze (PAH) je nemoc dědičná; nabízí se předpoklad, že její incidence převládá u osob v mladších věkových skupinách. Faktem zůstává, že diagnóza PAH je většinou stanovena pozdě, přibližně asi ve věku 41–60 let života nemocného. Příčinou pozdního stanovení diagnózy jsou především nespecifické projevy onemocnění. Dále se domníváme, že tomu tak je z důvodu krátkého časového období od vzniku této diagnózy a zároveň i z důvodu nepříteli pokročilých terapeutických možností v nedávné době. Proto bohužel dochází k posunu záchytu a léčby této nemoci směrem k vyššímu věku. Dnes, kdy jsou již známy moderní možnosti léčby PAH, by byla škoda těchto možností nevyužít.

Klíčová slova: Plicní arteriální hypertenze – Specifická léčba – Prostanoidy – Antagonisté endotelinových receptorů – Inhibitory fosfodiesterázy 5

Kočišková B, Kotroušová Y, Jansa P. **Do you consider the diagnosis of pulmonary arterial hypertension in elderly patients?** *Cor Vasa* 2009;51(1):49–51.

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is generally known to be a hereditary disease; it is believed to develop predominantly in younger individuals. In fact, the diagnosis of PAH is usually established later, when patients are about 41–60 years old. The main reason for the late diagnosis is the non-specific presentation of the disease. Additional reasons may include the short time elapsed from the definition of the diagnosis and the fairly poor therapeutic options available until recently, explaining the shift of detection and treatment of the disease towards elderly patients. It would be a shame not to take the opportunity today when the latest methods of treatment of PAH are available to us.

Key words: Pulmonary arterial hypertension – Specific treatment – Prostanoids – Endothelin receptor antagonists – Phosphodiesterase 5 inhibitors

Adresa: MUDr. Blanka Kočišková, Interní a kardiologická ambulance, Poliklinika Milevsko, spol. s r. o., Jeřábkova 158, 399 01 Milevsko

Úvod

Plicní hypertenze je charakterizována zvýšením středního tlaku v plicnici nad 25 mm Hg v klidu a nad 30 mm Hg při zátěži. Poslední klasifikace ze symposia v Benátkách v roce 2003 rozeznává pět kategorií: plicní arteriální hypertenzi, plicní žilní hypertenzi, plicní hypertenzi při hypoxemii, plicní hypertenzi při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci, plicní hypertenzi z jiných příčin.

Kasuistika

Muž narozený v roce 1948, nekuřák, celý život pracoval v zemědělství a v dopravě. Rodinná anamnéza je z hlediska dechových obtíží negativní. Nemocný měl od dětství problémy s dechem, nemohl se věnovat rekreačním sportům

a vojenskou službu absolvoval pouze jako administrativní pracovník. V letech 1956, 1961, 1971 a 1978 překonal opakované bronchopneumonie na podkladě bronchiektazií (deficit α_1 -antitrypsinu neprokázán). K největšímu zlomu v pacientově zdravotním stavu došlo v roce 2000, kdy prodělal virózu s následným zhoršením dechu; musel být hospitalizován na interním oddělení spádové okresní nemocnice s vedlejším nálezem typického flutteru síní, řešeného úspěšnou elektrickou kardioverzí. Za hospitalizace bylo provedeno ultrazvukové vyšetření srdce, kde byla zjištěna dilatace pravé síně a suspekce na plicní hypertenzi nejasné etiologie; levostranné srdeční oddíly byly bez zvláštností. Spirometrie prokázala pouze obstrukci v periferních dýchacích cestách. Gamagrafie plic vyloučila plicní embolizaci, CT plic vyjádřila suspekci na bronchiektazie. Pro tumor sleziny při ultrazvukovém vyšetření břicha byla

provedena magnetická rezonance sleziny, nálezem byly hyalinizované hemangiomy. Již v té době měl nemocný parciální respirační insuficienci $pH = 7,389$, $pCO_2 = 4,48$ kPa, $pO_2 = 8,71$ kPa při normální koncentraci hemoglobinu 146 g/l. Pacient byl odeslán k dalšímu vyšetření do Fakultní nemocnice Na Bulovce v prosinci 2000, kde byl hospitalizován až do ledna 2001 a propuštěn s těmito nálezy: laboratorní vyšetření bylo bez pozoruhodností, nebyla přítomna anemie či jiné patologické změny (urea, kreatinin, minerály, glykemie, jaterní testy, močový sediment chemicky, vše v normě).

Transesofageální echokardiografie neprokázala přímé známky zkratu či anomální vyústění plicních žil. Výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (HRCT) ukázala nález plicního emfyzému, nejspíše panlobulárního, a naznačené bronchiektazie v dolních lalocích. Byla vyloučena sarkoidóza a intersticiální plicní vaskulitida (sérový angiotensin konvertující enzym – SACE [test krve na sarkoidózu], protilátky proti dvouvláknové DNA – anti-dsDNA, antinukleární protilátky – ANA, antineutrofilní cytoplazmatické protilátky – ANCA, vše negativní).

Závěr srdeční katetrizace – těžká prekapilární plicní hypertenze, zvýšená plicní cévní rezistence, arteriální hypoxemie (pravá síň [PS] – 2 mm Hg, pravá komora [PK] – 83/2 mm Hg, plicnice [PA] – 83/35/48 mm Hg, levá síň [LS] – 13/8 mm Hg, aorta (Ao) – 138/95/109 mm Hg, plicní kapilární tlak v zaklínění [PCW] – 15 mm Hg, plicní arteriální rezistence [PAR] – 4,9 Woodových jednotek [WU], cardiac output [CO] – 6,67 l/min, cardiac index [CI] – 3,55 l/min² (podle Ficka). Pacient byl propuštěn ke spádovému pneumologovi, léčen beta-blokátorem. V dalším období (rok 2004) následovala hospitalizace ve spádové okresní nemocnici pro fibrilaci síní, pacient byl léčen medikamentózně včetně antikoagulační terapie. V té době u něj došlo k oběhovému pravostrannému selhávání. Nepatrně progredoval $pO_2 = 8,48$ kPa, $pCO_2 = 4,86$ kPa, pH v normě, byla indikována domácí oxygenoterapie (DDOT). V roce 2006 byl hospitalizován pro infekci dýchacích cest.

V červenci 2007 nás kontaktovala praktická lékařka pacienta a požádala o interní vyšetření pro jeho opakované pravostranné srdeční selhávání. Po seznámení se se zdravotní dokumentací se ukázalo, že jde o již dříve diagnostikovanou PAH. V roce 2007 bylo možné nabídnout lepší terapeutické možnosti (formy specifické terapie jsou známy zhruba od roku 1998, kdy proběhlo ve světě šest kontrolovaných zaslepených studií).⁽¹⁾ Pacient byl odeslán k hospitalizaci, během níž podstoupil test na akutní plicní vasodilataci a mělo dojít k rozhodnutí, zda nasadit specifickou léčbu PAH. V srpnu 2007 byl objednan na II. interní kliniku kardiologie a angiologie do VFN Praha. Zde byla při fyzikálním vyšetření zjištěna cyanóza rtů, bez ikteru, paličkovité prsty, pulsující náplň krčních žil k úhlu mandibuly, poklep plic plný, jasný, dýchání skřípkové, bazální bilaterální krepitace, úder hrotu nehmatný, systolické otřásání sternu, akce srdeční nepravidelná, dvě ozvy, bez šelestů, akcentace II nad bází, játra na dlaň přes oblouk, elastické konsistence, otoky dolních končetin bilaterálně,

na levém bérce nevelké kmenové varixy, kůže s chronickou dermatitidou při žilní insuficienci, jinak bez pozoruhodností. Na elektrokardiogramu: fibrilace síní (FiS) 96/min, komplex QRS 0,10, úseky ST s depresí 1 mm ve V1-4, blok pravého Tawarova raménka, hypertrofie a zatížení pravé komory srdeční.

V krevním obraze byla zjištěna lehká polyglobulie s hemoglobinem (Hb) – 170 g/l, hematokrit (Ht) – 0,506, erytrocyty (Ery) – $5,37 \times 10^{12}/l$, jinak v normě. Byla vyloučena vrozená hemokoagulopatie: deficit proteinu C a S, rezistence k aktivovanému proteinu C (faktor V – leidská mutace), mutace genu pro protrombin – faktor II (polymorfismus G20210A), deficit antitrombinu – AT III, zvýšená koncentrace faktoru VIII, mutace enzymu methylen-tetrahydrofolátreduktáza – MTHFR (jde o bodovou záměnu 677 C za T). Lupusový inhibitor koagulace prokázán nebyl.

Z biochemických ukazatelů – zvýšená hodnota jaterních testů γ -glutamyltransferáza (GMT) – 2,6 $\mu\text{mol}/l$, celkový bilirubin – 27,5 $\mu\text{mol}/l$, kyselina močová – 509 $\mu\text{kat}/l$, natriuretický peptid (BNP) – 446 pg/ml, jinak bilirubin přímý, alanintransferáza (ALT), aspartáttransferáza (AST), alkalická fosfatáza (ALP), urea, kreatinin, minerály, celková bílkovina, C-reaktivní protein, troponin I, glykemie, cholesterol, triglyceridy, hormony štítnice (TT3, fT3, T4, fT4, TSH), antithyreoglobulin, antithyreoperoxidáza, všechny hodnoty byly v normě. Vyloučena byla i HIV pozitivita.

V porovnání s předchozím stavem došlo k progresi parciální respirační insuficience, prováděné bez kyslíku: $pH = 7,432$, $pCO_2 = 4,64$ kPa, $pO_2 = 7,6$ kPa, BE – 1,1, bikarbonát – 24,1, standardní bikarbonát – 25,2.

Na rentgenu srdce a plic byla patrna klenutá pravá srdeční kontura a srdce bylo celkově rozšířené, zmnožená peribronchiální kresba, mírná chronická venostáza, objemnější hily cévního charakteru a aorta s jemným lemem. Echokardiografické vyšetření zjistilo dilataci pravostranných srdečních oddílů (PS – 57 mm, PK – 47 mm) s hypertrofií PK (subxifoidálně 7 mm) a významně sníženou systolickou funkcí PK (TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion – 13 mm), významně zvýšenou tenzi v plicnici (odhad systolického tlaku v plicnici [PASP] – 85 mm Hg), zvýšenou tenzi v pravé síni (odhad tlaku v pravé síni [RAP] – 20 mm Hg), středně významnou pulmonální regurgitaci stupně 2–3 s dilatací kmene plicnice (38 mm), trikuspidiální regurgitace 2+. Levá komora nebyla celkově dilatovaná, měla v příčném rozměru hraniční velikost, bez hypertrofie, bez lokální poruchy kinetiky, celková systolická funkce – ejekční frakce (EF) asi 51 %. Levá síň dilatovaná (52 × 70 mm). Na mitrální chlopni byla regurgitace 2+ při dilataci mitrálního anulu (44 mm). Jinak aortální chlopeň a perikard bez zvláštností, stenóza plicnice nebyla prokázána. Katetrizačním vyšetřením byla potvrzena těžká prekapilární plicní hypertenze: PS – 16 mm Hg, PK – 85/11 mm Hg, PA – 85/32/50 mm Hg, PCW – 13 mm Hg, transpulmonální tlakový gradient (TPG) – 37 mm Hg, CO – 4,87 l/min, CI – 2,69 l/min² (termodilučně), PAR – 7,6 WU, arteriální tlak krve – 125/63/81 mm Hg, tepová frekvence (TF) –

85/min, koronární tepny bez stenóz, bronchopulmonální kolaterály bez dilatace. Test akutní plicní vasodilatace byl proveden analogem prostacyklinu, ukončen při 10 ng/kg/min; nedošlo během něj k poklesu středního tlaku v plicnici ani o minimální požadovanou hodnotu 10 mm Hg, což poukázalo na non-respondera, na blokátory kalciových kanálů či prostacyklin. Hodnoty PA – 69/31/46, PCW – 14, TPG – 32, CO – 7,17 l/min, CI – 3,96 8 l/min² (termodilučně), PAR – 4,46 WU, arteriální tlak krve – 113/51/69 mm Hg, TF – 83/min. Provedené ultrazvukové vyšetření břicha vyloučilo portální hypertenzi. Ventilační a perfuzní scintigrafie plic neprokázala proběhlou plicní embolizaci. Spirometrie ukázala nález výrazné obstrukce v periferních dýchacích cestách s těžkou poruchou transfer faktoru pro CO. Jednotěrinová forsírovaná vitální kapacita (FEV₁) – 83,3 % NH (náležitá hodnota), forsírovaná vitální kapacita (FVC) – 94,1 % NH, maximální expirační kapacita (MEF) 50 – 43,7 % NH, celková kapacita plic (TLC) – 92,9 % NH, reziduální objem (RV) – 96,6 % NH, difuzní kapacita pro CO neboli transfer faktor (TLCOc SB) – 26,6 mmol/kPa/min.

Závěr

Byla potvrzena plicní arteriální hypertenze, těžká, fixovaná, idiopatická (již ve Fakultní nemocnici Na Bulovce byla vyloučena plicní hypertenze při plicních onemocněních, zkratová vada srdeční a plicní žilní hypertenze), ve Všeobecné fakultní nemocnici byla vyloučena plicní hypertenze při tromboembolické nemoci, infekce HIV, systémové onemocnění, onemocnění štítné žlázy; ultrazvukové vyšetření břicha neprokázalo portální hypertenzi.

Při propuštění z nemocnice byla pacientovi nově aplikována léčba spironolaktonem 25 mg (Verospiron, 2 × 1 tabletu/denně) a specifická terapie antagonistou endotelinových receptorů bosentanem (Tracleer, zprvu v dávce 125 mg 2 × 1/2 tablety denně), která byla po šesti týdnech navýšena na 2 × 1/denně. Pro gynekomastii byla léčba spironolaktonem ukončena a dávka furosemidu (Furon)

zvýšena na 40 mg (2-0-0 tablet/denně). Kromě zavedené medikace užíval nemocný ještě: verapamil 40 mg (Isoptin, 1-1-1), digoxin 0,125 mg (Digoxin 1-0-0), allopurinol 100 mg (Milurit, 1-0-0), warfarin (Lawarin) podle INR. Při této terapii došlo k výraznému zlepšení stavu nemocného, který od roku 2001 pobíral plný invalidní důchod a byl 16 hodin denně závislý na dlouhodobé domácí oxygenterapii – v roce 2007 začal opět pracovat pět dní v týdnu na částečný pracovní úvazek čtyři hodiny denně.

Literatura

1. Jansa P, Aschermann M, Riedel M, a spol. Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní arteriální hypertenze v ČR. *Cor Vasa* 2004;46:K 35–K 44.
2. Jansa P, Ambrož D, Paleček T, a spol. Plicní arteriální hypertenze. *Kardiolog Rev* 2007;9:145–53.
3. McLaughlin VV, Channick RN, Packer M, et al. Mechanisms and Evidence-Based Management of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): What every cardiologist needs to know. *Medscape* 2005. <http://www.medscape.com/viewprogram/4060>.
4. Doležal J, Vižďa J, Kopáčová M, a spol. Lokalizace zdroje recidivujícího krvácení v tenkém střevě u hemoragické hereditární teleangiektazie pomocí scintigrafie s in vivo označenými erytrocyty pomocí ^{99m}Tc-perthechnetátu. *Vnitř Lék* 2005;51:583–7.
5. Khurshid I, Downie GH. Pulmonary arteriovenous malformation. *Postgrad Med J* 2002;78: 191–7.
6. Varnholt H, Kradin R. Pulmonary capillary hemangiomatosis arising in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Pathol* 2004;35:266–8.
7. Zamirian M, Aslani A, Sharifkazemi MB. Prediction of intrapulmonary right to left shunt with left atrial size in patients with liver cirrhosis. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:1–4.
8. Popelová J. Vrozené srdeční vady v dospělosti. Praha: Grada, 2003.
9. Groves AM, See TC, Appleton DS, et al. Transpelural ultrasound diagnosis of a pulmonary arteriovenous malformation. *Br J Radiol* 2004;7:620–2.
10. Gale K. Bosentan May Prolong Survival in Portopulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:1096–102.
11. Linhart A, Paleček T, Aschermann M. Echokardiografie pro praxi: Vyšetření pravostranných oddílů. 1. vydání. Praha: Audioscan-Toshiba, 2002:97–104.
12. Simonneau G, Galie N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5–12.

Došlo do redakce 5. 5. 2008

Přijato po úpravách 18. 11. 2008