

Plicní hypertenze u chronické obstrukční plicní nemoci

Jiří Widimský

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

Widimský J. **Plicní hypertenze u chronické obstrukční plicní nemoci.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):462–469.

Plicní hypertenze při chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) je vyvolána alveolární hypoxií a plicní vasokonstrikcí. Dochází ke vzniku remodelace menších plicních arterií; na vzniku remodelace se také významně podílí nikotin. Respirační acidóza potencuje hypoxickou plicní hypertenzi. Existuje individuální variabilita ve vnímavosti plicních cév vůči hypoxii. Genetické rozdíly mohou odpovídat za různou intenzitu remodelace plicních cév. Lze tak částečně vysvětlit různé stupně plicní hypertenze u stejného stupně respirační insuficience. Plicní hypertenze u CHOPN bývá obvykle mírná. Střední tlak v plicnici se pohybuje mezi 20–35 mm Hg. Progrese plicní hypertenze je pomalá. Nejdříve je střední tlak v plicnici normální v klidu, při zátěži 40 W stoupá v rovnovážném stavu střední tlak v plicnici nad 30 mm Hg; hovoříme o plicní hypertenzi při zátěži. Přítomnost plicní hypertenze při zátěži znamená větší pravděpodobnost vzniku pozdější klidové plicní hypertenze. Opakované vzestupy tlaku v plicnici při zátěži přispívají patrně ke vzniku srdečního selhání. Rovněž během spánku (zejména spánku REM) 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. Tyto epizody mohou přispět ke vzniku pravostranného srdečního selhání.

Nález z poslední doby ukazuje, že poměrně častou příčinou náhlého zhoršení cor pulmonale může být plicní embolie. Těžká plicní hypertenze se vyskytuje jen asi u 5–10 % pacientů s CHOPN s výjimkou situací, kdy jsou vyšetřeni během akutní exacerbace; výjimkou jsou i přidružená onemocnění levého srdce a embolizace.

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 mnohorozměrové analýze nejlepším prediktorem životní prognózy.

Pokrok v neinvazivní diagnostice plicní hypertenze přinesla dopplerovská echokardiografie. U pacientů s CHOPN však způsobuje někdy nemalé obtíže. Pokud se nevyskytnou abnormality ve velikosti a funkci pravé komory, většinou se vylučuje plicní hypertenze. Posouzení funkce pravé komory v klidu a při zátěži lze radionuklidovou ventrikulografií a echokardiografií. Posouzení funkce a velikosti pravé komory lze také zjistit pomocí spirální CT angiografie nebo nejlépe magnetickou rezonancí.

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

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

Widimský J. **Pulmonary hypertension in chronic obstructive lung disease.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):462–469.

Pulmonary hypertension in chronic pulmonary lung disease (COPD) is caused by alveolar hypoxia and pulmonary vasoconstriction. The result is remodeling of smaller pulmonary arteries, with nicotine being a major contributing factor. Hypoxic pulmonary hypertension is enhanced by respiratory acidosis. There is inter-individual variability in the susceptibility of pulmonary vessels to hypoxia. Genetic differences may also be responsible for varying degrees of pulmonary vascular remodeling. This may partly explain the various degrees of pulmonary hypertension associated with the same degree of respiratory insufficiency.

Pulmonary hypertension in COPD is usually mild. Mean pulmonary artery pressure is in the range of 20–35 mmHg; progression of pulmonary hypertension is slow. Initially, mean pulmonary artery pressure at rest is normal while increasing, at a workload of 40 W and at steady state, to levels over 30 mmHg; this is referred to as exercise-induced pulmonary hypertension. Those with exercise-induced pulmonary hypertension are more likely to develop resting pulmonary hypertension. Repeat increases in pulmonary artery pressure have been suggested to contribute to the development of heart failure. Pulmonary hypertension also becomes more severe during sleep (particularly during REM sleep) as does hypoxemia.

Pulmonary hypertension tends to deteriorate during acute episodes of airway infection in parallel with deteriorated respiratory function whereby mean pulmonary artery pressure rises by as much as 20 mmHg. These episodes may contribute to the development of right-heart failure.

Recent findings suggest that pulmonary embolism may be a relatively frequent cause of acute exacerbation of cor pulmonale. Severe pulmonary hypertension is present in no more than 5–10% COPD patients except for situations when they are assessed during acute exacerbation; exceptions include associated left-heart disease and embolism.

Vascular remodeling in these patients resembles the pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. Although pulmonary hypertension is usually mild in lung disease, less often moderate, and seldom severe, mean pulmonary artery pressure is the most reliable prognostic predictor also in multivariate analysis.

While Doppler echocardiography was a major advance in non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension, it may be occasionally associated with no negligible problems in COPD patients. The absence of abnormal right ventricular size and function will usually rule out pulmonary hypertension. Right ventricular function at rest and during exercise can be assessed using radionuclide ventriculography and echocardiography. Alternatively, right ventricular function and size can be assessed by spiral CT angiography or, ideally, by magnetic resonance imaging.

In conclusion, this overview points to problems encountered in the diagnosis of right-heart failure and outlines the potential role of vasodilator therapy, particularly in patients with severe pulmonary hypertension.

Key words: Pulmonary hypertension in COPD – Pathogenesis of pulmonary hypertension in COPD – Natural course and prognosis of pulmonary hypertension in COPD

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

Chronická plicní onemocnění mohou vést k plicní hypertenzi. Jsou to: a) onemocnění charakterizovaná bronchiální obstrukcí dýchacích cest, b) onemocnění vedoucí k restrikci plicních objemů původu parenchymatózního nebo zevního, c) stavy se zachovalými mechanickými vlastnostmi plic a hrudníku a s výraznou poruchou výměny krevních plynů (respirační insuficience „centrálního“ původu).

Onemocnění respiračního systému provázené plicní hypertenzí ukazuje *tabulka 1*.

Z uvedeného přehledu je jasné, že velmi častou příčinou je CHOPN. Mezi časté příčiny pak patří cystická plicní fibróza, kyfaskolióza, pneumokonióza, idiopatická intersticiální plicní fibróza a syndrom spánkové apnoe.

Nejčastějším plicním onemocněním je CHOPN, proto budeme naši pozornost zaměřovat na plicní hypertenzi při CHOPN.

U CHOPN vzniká prekapilární plicní hypertenze. Hranici pro plicní hypertenzi u CHOPN představuje střední tlak v plicnici ≥ 20 mm Hg.⁽¹⁻³⁾ Definice plicní hypertenze při CHOPN se tak liší od definice plicní hypertenze při plicní arteriální hypertenzi, kdy je hranice posunuta na 25 mm Hg středního tlaku v plicnici. Je tomu tak proto, že střední tlak v plicnici > 20 mm Hg je již provázen vyšší morbiditou a mortalitou.^(4,5) Tlak v zaklínění má být < 12 mm Hg.

Můžeme se však také nezdědka setkat u pacientů s CHOPN se smíšenou formou plicní hypertenze, kdy nacházíme zvýšený tlak v plicnici i v zaklínění.⁽⁶⁾ Na přítomnost prekapilární složky upozorňuje zvýšený transpulmonální gradient ($> 8-10$ mm Hg). Smíšenou plicní hypertenzi můžeme zjistit u pacientů s plicním onemocněním, komplikovaným přítomností levostranného srdečního selhání, u pacientů s levostrannými chlopňovými vadami; dále u kardiomyopatie (zejména dilatační), u ischemické choroby srdeční (ICHs), u hypertenze, u perikarditidy a dalších srdečních onemocnění.

Patogeneze plicní hypertenze u CHOPN

Alveolární hypoventilace vede k alveolární hypoxii, která způsobuje plicní vasokonstrikci. Vasokonstrikce je lokalizována v malých prekapilárních rezistenčních arteriích ($< 500 \mu\text{m}$).

Jak akutní, tak chronická hypoxie vyvolává plicní vasokonstrikci. Alveolární hypoxie je dominantní příčinou plicní hypertenze u CHOPN, kyfaskoliózy a syndromu obezity – hypoventilace. Plicní hypertenze se obvykle vyskytuje u výrazné chronické hypoxemie ($\text{PaO}_2 < 55-60$ mm Hg). Chronický vliv hypoxie na plicní cirkulaci je známý zejména z experimentálních studií. Chronická hypoxie zvyšuje syntézu a uvolňování endotelinu, zvětšuje a rozšiřuje akutní vliv hypoxie na voltážově dependentní K kanály.⁽⁷⁾ Přítomnost těžší respirační acidózy výrazně potencionuje hypoxickou vasokonstrikci.

Vlivem hypoxie dochází ke vzniku endoteliální dysfunkce a k remodelaci menších plicních arterií – ztlustění. Tato remodelace není tvořena jen hypertrofií medie, ale ztlustění postihuje všechny vrstvy tepen; ztlustění intimy bývá také výrazné.^(5,8) Remodelace plicních arterií a arteriol vede

Tabulka 1 Onemocnění respiračního systému provázené plicní hypertenzí podle Weitzenbluma⁽¹⁾

Obstrukční plicní choroby

- Chronická obstrukční plicní nemoc*
- Astma s ireverzibilní obstrukcí dýchacích cest
- Cystická plicní fibróza**
- Bronchiektázie
- Bronchiolitis obliterans

Restriktivní plicní choroby

- Neuromuskulární choroby: amyotrofická laterální skleróza, myopatie, bilaterální diafragmatická paralýza atd.
- Kyfaskolióza**
- Thorakoplastika
- Důsledky plicní tuberkulózy
- Sarkoidóza
- Pneumokonióza**
- Plicní choroby vyvolané léky
- Alergická alveolitida
- Onemocnění pojivové tkáně
- Idiopatická intersticiální plicní fibróza**
- Intersticiální plicní fibróza známého původu

Respirační insuficience „centrálního“ původu

- Centrální alveolární hypoventilace
- Syndrom obezity – hypoventilace (dříve Pickwickův syndrom)
- Syndrom spánkové apnoe**

* – velmi častá příčina plicní hypertenze, ** – relativně častá příčina plicní hypertenze

ke zmenšení lumina cév. Plexiformní léze nebo angiomatoidní léze se u plicní hypertenze při CHOPN na rozdíl od plicní arteriální hypertenze nevyskytují.

Patologické změny nejsou pouze důsledkem hypoxie, ale na jejich vzniku se uplatňuje také chronická infekce, často se vyskytující u CHOPN, opěťovaná distenze tepen způsobená hyperinflací plic, a toxické působení cigaretového kouře.⁽⁸⁾

Remodelace plicních tepen byla zjištěna i u pacientů kuřáků s CHOPN bez plicní hypertenze. V tomto světle se zdá být vliv hypoxie dominantní na vznik plicní hypertenze. Schéma patogeneze plicní hypertenze podle Chaouta a spol.⁽⁵⁾ ukazuje *obrázek 1*.

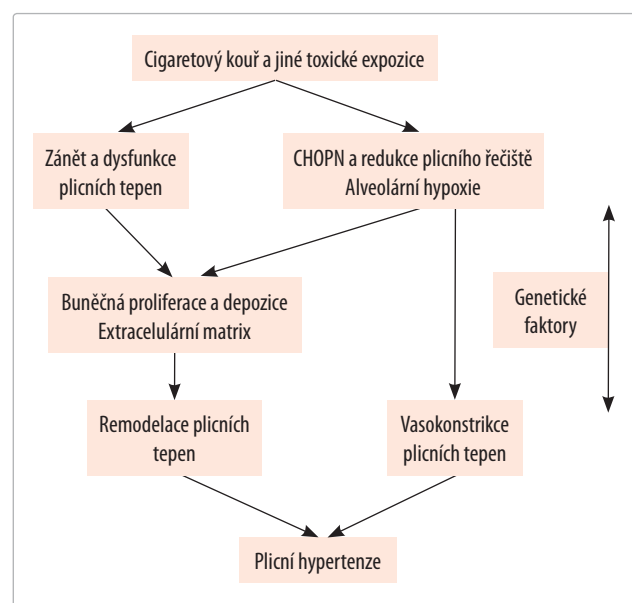
Intenzivně se zkoumá také genetický vliv. Byl popsán vliv polymorfismu transportního genu pro serotonin.⁽⁹⁾ Důležitou roli hrají také zánětlivá komponenta při vzniku remodelace plicních cév u CHOPN; ke zhoršení plicní hypertenze při CHOPN přispívá i přítomnost polycytemie a hypervolemie u těžších nemocných.

Příroda připravila přirozený model vlivu hypoxie na plicní oběh a srdce. Dlouhodobý pobyt v nadmořské výšce nad 3 000 m, např. v jihoamerických Andách v Peru, kde existuje osídlení ve výškách nad 4 000 m nad mořem, vede k chronické hypoxické plicní hypertenzi.⁽¹⁰⁾ Ta je ale reverzibilní, jak to prokázaly studie dobrovolníků, kteří se na několik měsíců přestěhovali do Limy k moři, kde jejich plicní hypertenze vymizela.⁽¹⁰⁾

Výskyt

Ouředník a Susa analyzovali již v roce 1974 výskyt plicní hypertenze u CHOPN.⁽¹¹⁾ Jejich soubor zahrnoval 156 pacientů. Výskyt plicní hypertenze ukazuje *tabulka 2*.

Průměrná hodnota středního tlaku v plicnici v souboru Ouředníka a Susy⁽¹¹⁾ činila $28,8 \pm 14,0$ mm Hg. Výskyt plicní hypertenze v tomto souboru byl tedy vysoký a činil



Obrázek 1 Schéma patogeneze plicní hypertenze podle Chaouta a spol.⁽⁵⁾

Tabulka 2 Výskyt plicní hypertenze u CHOPN

Střední tlak v plicnici (mm Hg)	Výskyt
< 20	29 %
20–29	29 %
30–39	20 %
40–49	12 %
≥ 50	10 %

71 %. Tento soubor vykazoval průměrnou hodnotu FEV₁ (jednovteřinová vitální kapacita) 1,23 a průměrnou hodnotu PaCO₂ (parciální tlak oxidu uhličitého) 46 ± 11 mm Hg.

Plicní hypertenze nebývá u CHOPN pravidlem. U pacientů se středně těžkou CHOPN, např. ve studii Weitzenbluma a spol.,⁽¹²⁾ mělo plicní hypertenzi jen 35 % nemocných (62 ze 175). Průměrné hodnoty FEV₁ tohoto souboru činily $1,2 \pm 0,5$ l a průměrná hodnota PaCO₂ byla 63 ± 11 mm Hg. Průměrná hodnota PaCO₂ byla tedy podstatně vyšší v souboru pacientů u Weitzenbluma a spol.⁽¹²⁾ než v souboru Ouředníka a Susy;⁽¹¹⁾ přesto byl výskyt plicní hypertenze u CHOPN v souboru Weitzenbluma a spol.⁽¹²⁾ nižší.

Podle Naeije⁽⁶⁾ je prevalence plicní hypertenze u CHOPN 10–30 % u pacientů alespoň jednou dříve hospitalizovaných pro CHOPN. Podle Arcasoye a spol.⁽¹³⁾ 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 redukční plicní chirurgií pacientů s CHOPN a transplantacemi plic.

Z uvedených údajů vyplývá, že se výskyt plicní hypertenze v pracích jednotlivých autorů značně liší. Přesné údaje známy nejsou. Málo se ví o incidenci a prevalenci plicní hypertenze u CHOPN. Je to pochopitelné, protože studie prevalence by vyžadovala rutinní provádění pravostranné srdeční katetrizace. Nicméně i hrubé odhady výskytu plicní hypertenze u CHOPN se značně liší: od 6 600 v Evropě po 50 000 jen v Anglii a Walesu.^(1,5) Validní se zdá údaj o 50% výskytu plicní hypertenze u hospitalizovaných pacientů s CHOPN.⁽⁵⁾

Vývoj plicní hypertenze u CHOPN

Plicní hypertenze u CHOPN bývá obvykle mírná až středně těžká. Střední tlak v plicnici se pohybuje mezi 20–35 mm Hg, průměr v souboru Kesslera a spol. činil $26,8 \pm 6,6$ mm Hg.⁽²⁾

Progrese plicní hypertenze je pomalá. Plicní hypertenze progreduje průměrně o 0,5–0,6 mm Hg za rok.^(14,15) Rozdílnou situaci s rychlejší progresí vykazují pacienti s těžkou hypoxemií nebo pacienti s těžkou plicní hypertenzí – střední tlak v plicnici ≥ 40 mm Hg.^(13,15)

Při vývoji plicní hypertenze je na počátku tlak v plicnici normální nejen v klidu, ale i při zátěži. V pozdější fázi se objevuje plicní hypertenze při zátěži 40 W při dosud normálním tlaku v plicnici v klidu; při zátěži v rovnováž-

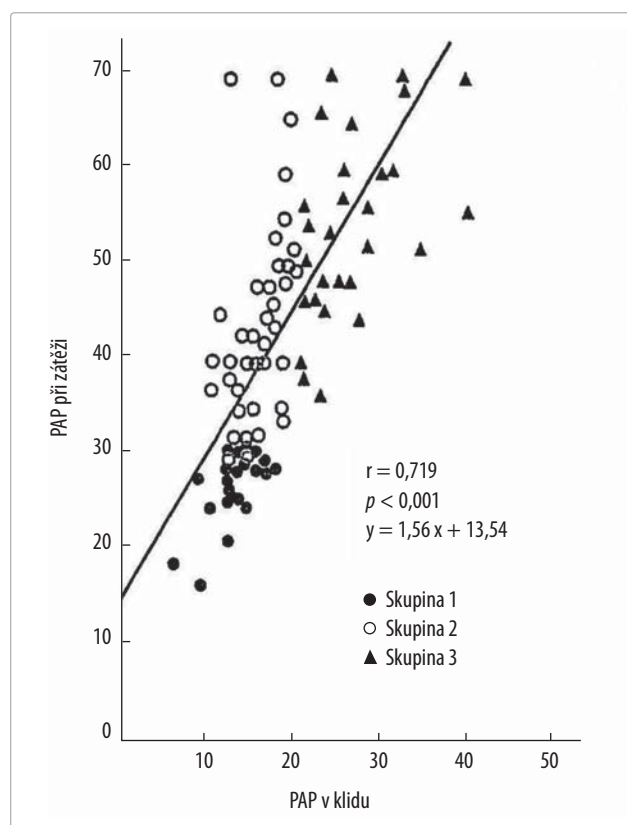
ném stavu stoupá střední tlak v plicnici na hodnoty 30 mm Hg a vyšší. U pacientů s plicní hypertenzí se může střední tlak v plicnici při zátěži až zdvojnásobit, např. z hodnoty 27 mm Hg na 55 mm Hg.⁽¹⁾ Je to způsobeno tím, že minutový výdej stoupne výrazně a plicní cévní rezistence neklesne.⁽¹⁾ Lze tedy rozeznávat tři skupiny nemocných:

1. bez plicní hypertenze, u nichž je střední tlak v plicnici normální v klidu (< 20 mm Hg) i při zátěži (< 30 mm Hg),
2. s plicní hypertenzí pouze při zátěži (> 30 mm Hg) při dosud normálním tlaku v plicnici v klidu,
3. s klidovou plicní hypertenzí, střední tlak v plicnici je zvýšený již v klidu, při zátěži se dále výrazně zvyšuje.

Obrázek 2 zobrazuje všechny tyto tři skupiny v práci Weitzenbluma.⁽¹⁾

Přítomnost plicní hypertenze při zátěži znamená větší pravděpodobnost vzniku pozdější klidové plicní hypertenze.⁽²⁾ Opětovné vzestupy tlaku v plicnici při zátěži přispívají patrně také k vzniku srdečního selhání.⁽²⁾ Rovněž během spánku (zejména REM spánku) se zhoršuje plicní hypertenze paralelně se zhoršením hypoxemie.

Akutní zhoršení CHOPN může být u každého čtvrtého pacienta způsobeno plicní embolií.⁽¹⁶⁾



Obrázek 2 Střední tlak v plicnici u CHOPN v klidu a při zátěži

Skupina 1: střední tlak v plicnici (PAP) < 20 mm Hg v klidu a PAP při zátěži < 30 mm Hg
Skupina 2: střední tlak v plicnici < 20 mm Hg v klidu a při zátěži > 30 mm Hg – plicní hypertenze při zátěži

Skupina 3: střední tlak v plicnici v klidu > 20 mm Hg klidová plicní hypertenze, která se při zátěži výrazně zhoršuje

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

Výskyt těžké plicní hypertenze u CHOPN

Exacerbace CHOPN vede k akutní respirační insuficienci u nemocných s těžší formou onemocnění; ke zhoršení plicní hypertenze dochází během akutních infekcí dýchacích cest paralelně se zhoršením respirace,⁽¹⁷⁾ jak ukazuje *tabulka 3*. Střední tlak v plicnici během těchto epizod stoupá 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.

Z *tabulky 3* 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.⁽¹⁷⁾ Minutový výdej se naproti tomu nezměnil. Je také známo, že po zvládnutí infekce v dýchacích cestách a rekompensaci klesá stupeň hypoxemie a mizí hyperkapnie, což je provázeno poklesem plicní hypertenze k výchozím hodnotám před vznikem infekce. Výrazně také klesá plicní tlak pravé komory.

V letech 1990–2002 vyšetřili Weitzenblum a Chaout⁽¹²⁾ a Chaout a spol.⁽⁵⁾ srdeční katetrizací 998 pacientů s CHOPN. Stratifikaci středního tlaku v plicnici u hospitalizované kohorty 998 pacientů s CHOPN s mírnou až těžkou obstrukcí dýchacích cest ukazuje *obrázek 3*. Těžkou plicní hypertenzí (střední tlak v plicnici > 40 mm Hg) zjistili jen u 27 z nich (2,7 %). Jen u 11 z těchto 27 pacientů (1,1 %) byla CHOPN jedinou příčinou těžké plicní hypertenze.

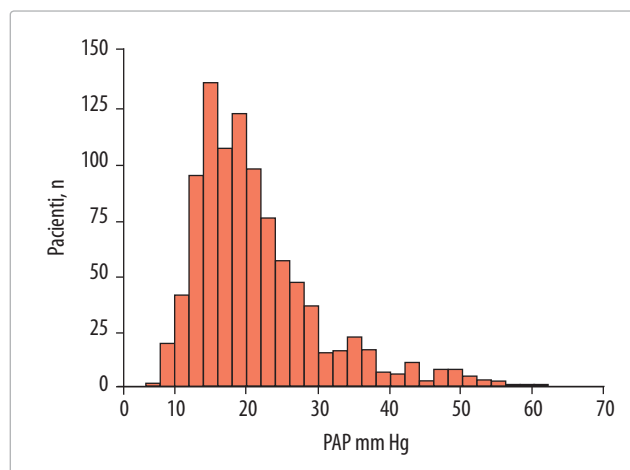
Thabut a spol.⁽¹⁸⁾ vyšetřovali 215 pacientů s pokročilou CHOPN – kandidáty chirurgické léčby omezující objemy plic, nebo kandidáty transplantace plic. Ze souboru vyloučili pacienty s akutní nebo opětovanou plicní embolizací, levostranným srdečním onemocněním, portální hypertenzí, HIV infekcí, kolagenním cévním onemocněním, dále pacienty užívající anorektika, pacienty s nedávnou exacerbací a nemocné s respiračními spánkovými poruchami.⁽¹⁸⁾ U 50 % z nich zjistili střední tlak v plicnici vyšší než 25 mm Hg.⁽¹⁸⁾ Středně těžká plicní hypertenze (střední tlak v plicnici 35–45 mm Hg podle autorů) byla přítomna u 9,8 % pacientů.⁽¹⁸⁾ Těžká plicní hypertenze (střední tlak v plicnici > 45 mm Hg podle autorů) byla zjištěna u 3,7 % pacientů; celkem 12,5 % souboru vykazovalo střední tlak v plicnici ≥ 35 mm Hg.⁽¹⁸⁾

Tabulka 3 Hemodynamika a respirace během dekompenzace a rekompensace u CHOPN podle Apprilla a spol.⁽¹⁷⁾

	Dekompenzace	Rekompensace
PaO ₂ (mm Hg)	63 ± 4	49 ± 7*
PaCO ₂ (mm Hg)	46 ± 7	59 ± 1*
PAP (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

* – statisticky významné, $p < 0,001$

PAP – střední tlak v plicnici, PKd – konečný diastolický tlak v pravé komoře, MV – minutový výdej srdeční



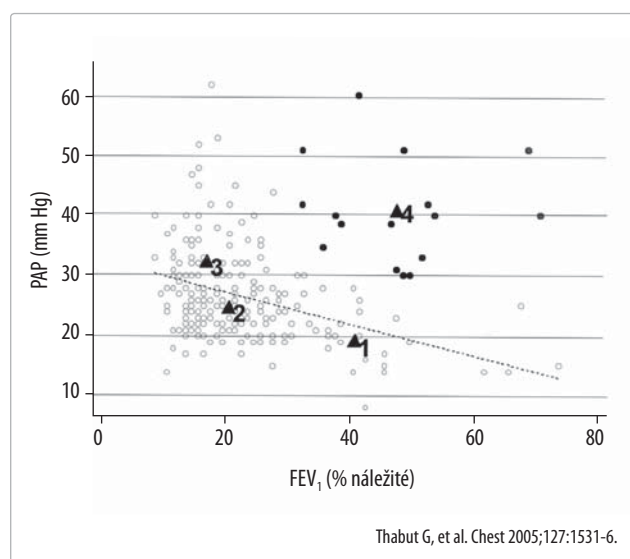
Obrázek 3 Distribuce středního tlaku v plicnici v klidu u velkého souboru pacientů s CHOPN⁽¹²⁾

PAP – střední tlak v plicnici

Těžká plicní hypertenze je neobvyklá u pacientů s CHOPN s výjimkou situací, kdy jsou pacienti vyšetřeni během akutní exacerbace respirační insuficience nebo pokud jsou obézní s alveolárním hypoventilačním syndromem nebo syndromem spánkové apnoe. Těžkou plicní hypertenzi mohou způsobit průvodní onemocnění, jako jsou např. chlopenní vady levého srdce (mitrální nebo aortální vady), levostranné srdeční selhání systolické, ale i diastolické a plicní embolizace.

Obrázek 4 ukazuje výsledky studie Thabuta a spol.⁽¹⁸⁾ Z obrázku je zřejmé, že z korelace vztahu mezi FEV_1 a středním tlakem v plicnici se vymyká skupina pacientů, jejichž stupeň plicní hypertenze je podstatně vyšší, než odpovídá snížení FEV_1 .⁽¹⁸⁾

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



Obrázek 4 Vztah FEV_1 a středního tlaku v plicnici u těžké formy CHOPN podle Thabuta a spol.⁽¹⁸⁾

PAP – střední tlak v plicnici, FEV_1 – jednovteřinová vitální kapacita

Jaké jsou příčiny těžké plicní hypertenze u CHOPN? Existují jednak individuální rozdíly v reaktivitě plicních cév na hypoxii, jak bylo již uvedeno. Mohou existovat také rozdíly v intenzitě remodelace, mohou se uplatňovat i genetické rozdíly. Dále se uvádí i predispozice k plicní hypertenzi u pacientů s CHOPN, kteří mají polymorfismus genu pro transportní gen serotoninu.⁽⁹⁾ 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 FEV_1 ? Bezpochyby ano, protože tito nemocní mívají závažnější hypoxemii⁽²⁾ a výraznější snížení difúzní kapacity plic. Je proto vhodné měřit pravidelně krevní plyny v průběhu CHOPN a při vzniku závažnější hypoxemie, která neodpovídá stupni obstrukce dýchacích cest, uvažovat o možnosti výrazné plicní hypertenze.

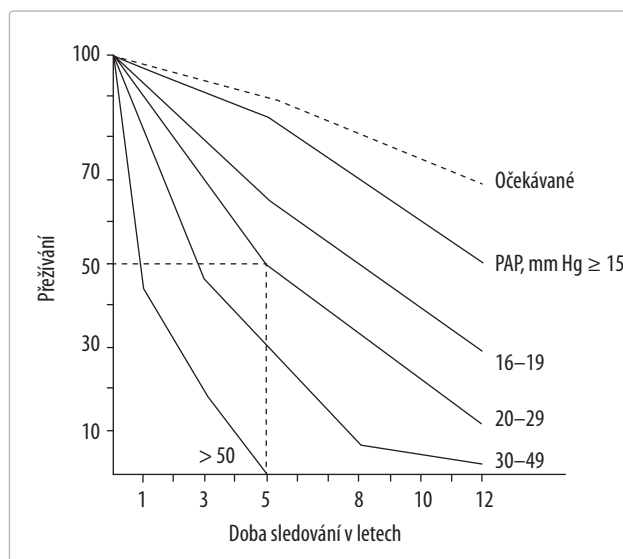
Tito pacienti mají velice závažnou prognózu; jsou také označováni za pacienty s plicní hypertenzí „out of proportion“; nemocné je vhodné doporučit do center pro plicní hypertenzi.

Prognostický význam plicní hypertenze při CHOPN

Přestože plicní hypertenze bývá u CHOPN mírná, méně často středně těžká a zřídka těžká, je střední tlak v plicnici i v mnohorozměrové analýze nejlepším prediktorem životní prognózy. V této problematice existují prioritní nálezy českých autorů. Ouředník a Susa již v roce 1975⁽¹¹⁾ zjistili prognostický význam plicní hypertenze při CHOPN (obrázek 5).

Z něj je vidět výraznou závislost přežívání pacientů s CHOPN na výši středního tlaku v plicnici. Přežívání je výrazně horší již při středním tlaku v plicnici > 20 mm Hg.

Tyto nálezy potvrdili v roce 1981 Weitzenblum a spol.⁽¹⁹⁾ V roce 1995 Osvald-Mammosser a spol.⁽²⁰⁾ potvrdili, že pětileté přežívání nemocných s CHOPN a středním tlakem



Obrázek 5 Přežívání nemocných s CHOPN ve vztahu k výši středního tlaku v plicnici podle Ouředníka a Susy⁽¹¹⁾

PAP – střední tlak v plicnici

v plicnici > 25 mm Hg dosahovalo 36 %, zatímco u nemocných se středním tlakem v plicnici < 25 mm Hg bylo přežívání výrazně lepší – 52 %.⁽²⁰⁾

V dřívější práci jsme uvedli také nálezy jiných českých autorů demonstrujících prognostický význam plicní hypertenze i u jiných plicních onemocnění.⁽²¹⁾

Diagnostika plicní hypertenze

Cor pulmonale je podle staré definice Světové zdravotnické organizace ze 60. let minulého století⁽²²⁾ definováno přítomností hypertrofie pravé komory srdeční, vyvolané onemocněními měnícími funkci a/nebo strukturu plic při vyloučení změn vyvolaných chlopenními srdečními vadami nebo vrozenými srdečními vadami. Tato definice se vlastně opírala o diagnostiku hypertrofie pravé komory, která není klinicky jednoduchá. V USA proto doplnili definici o přítomnost dilatace pravé komory srdeční.

Klinické známky dekompenzovaného cor pulmonale jsou poměrně málo senzitivní a některé z nich, např. zvýšení jugulárního žilního tlaku, mohou být často zastřeny hyperinflací plic, která bývá přítomna u řady pacientů s CHOPN. Cennější pro přítomnost dekompenzovaného cor pulmonale jsou otoky dolních končetin kolem kotníků, i když ani ty nemusejí vždy znamenat přítomnost pravostranného srdečního selhání.⁽²³⁾

Hypertrofie pravé komory vzniká po 2–3 měsících trvalé plicní hypertenze. Tato definice se již prakticky nepoužívá, protože plicní hypertenze u plicních onemocnění bývá většinou mírná a diagnostika hypertrofie pravé komory pomocí EKG je obtížná; i echokardiografická diagnostika má své obtíže (viz dále).

EKG vykazuje dobrou specifitu v diagnostice hypertrofie pravé komory, ale nízkou senzitivitu. Toto vyšetření umí rozpoznat těžkou plicní hypertenzi, ale často selhává v diagnostice mírné hypertenze, která je u CHOPN tak častá. U plicní hypertenze u CHOPN nemusejí být proto často přítomny EKG známky hypertrofie pravé komory.

Přítomnost hypertrofie levé komory srdeční nebo křivka změněná infarktem myokardu nebo blokem levého raménka Tawarova často zastírá vznik EKG známek hypertrofie pravé komory.

Koncem 90. let minulého století upozornili Incalzi a spol.,⁽²⁴⁾ že nález křivky EKG, v níž lze nalézt typ křivky S₁, S₂, S₃ a P_{2,3} má negativní prognostický význam. Tyto EKG známky však představují pouze nepřímé známky hypertrofie pravé komory; jsou spíše vyvolány změnou polohy srdeční při emfyzému.

Základem neinvazivní diagnostiky plicní hypertenze i postižení pravé komory (hypertrofie pravé komory, dilatace pravé komory a dysfunkce pravé komory) je echokardiografie. Dopplerovská echokardiografie propočítává systolický tlak v plicnici z vrcholové rychlosti trikuspidálního regurgitačního jetu a z omezených změn dolní duté žíly (z nich se usuzuje na tlak v pravé síni).

Arcasoy a spol.⁽¹³⁾ porovnali výsledky měření systolického tlaku v plicnici echokardiografií a pravostrannou srdeč-

ní katetrizací u velkého souboru kandidátů transplantace plic; obě vyšetření se přitom provedla během 72 hodin. Výsledky echokardiografického vyšetření ukazuje *tabulka 4*.

Z výsledků lze usoudit, že téměř u poloviny nemocných byla plicní hypertenze špatně hodnocena echokardiografií. Propočet systolického tlaku v plicnici vychází pomocí dopplerovské echokardiografie u pacientů s CHOPN výrazně méně často.⁽¹³⁾ Důvodem nižší senzitivity i specifity dopplerovské echokardiografie u CHOPN je obezita, ale hlavně hyperinflace plic (u pacientů s reziduálním objemem nad 150 % normy). Celková senzitivita činila pro pravou komoru 85 % a specifita 56 %.

Důležité je odhalení dilatace pravé komory (poměr end-diastolického rozměru pravé komory k end-diastolickému rozměru levé komory > 0,5, end-diastolický rozměr pravé komory > 30 mm). Posuzujeme také kinetiku volné stěny pravé komory, kde můžeme nalézt asyngii volné stěny pravé komory, někdy hypokinezi až akinezi. Parametry dysfunkce pravé komory korelují také s přežíváním nemocných s CHOPN.⁽²⁵⁾

Na přítomnost hypertrofie pravé komory lze také usuzovat z thaliové scintigrafie myokardu podle intenzity zobrazení pravé komory.⁽²⁶⁾

Chybění abnormalit velikosti a funkce pravé komory vylučuje plicní hypertenzi.⁽⁶⁾

Ejekční frakci pravé komory (EF PK) v klidu i při zátěži můžeme stanovit radionuklidovou ventrikulografií nebo echokardiografií. Za abnormální hodnoty EF PK v klidu se považují hodnoty EF PK < 40–45 %.

Ejekční frakce pravé komory je výrazně ovlivněna dotížením. Nejdříve je EF PK u nemocných s CHOPN normální v klidu, při zátěži se dále zvyšuje. Při další progresi je EF PK v klidu sice normální, ale při zátěži nestoupá, později dokonce paradoxně klesá. Při klidové plicní hypertenzi bývá EF PK dokonce snížena; EF PK koreluje se středním tlakem v plicnici, ale korelace není těsná a nelze ji použít pro propočet plicní hypertenze.

Nejllepší posouzení dilatace pravé komory i její funkce poskytuje magnetická rezonance. Nicméně zatím jde o finančně náročné vyšetření. Přesné stanovení plicní hypertenze, jejího typu a velikosti umožňuje pouze srdeční katetrizace. Je indikována především u pacientů před plicní resekční léčbou a před transplantací plic. Je indikována také u nemocných s podezřením na těžkou plicní hypertenzi.

Tabulka 4 Senzitivita, specifita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota dopplerovské echokardiografie v diagnostice plicní hypertenze u CHOPN

	Senzitivita % (95% CI)	Specifita % (95% CI)	PPH % (95% CI)	NPH % (95% CI)
Systolický tlak v plicnici	76 (50–93)	65 (54–75)	32 (18–48)	93 (83–98)
Nálezy PK	84 (67–95)	56 (49–62)	22 (15–30)	96 (91–99)

PPH – pozitivní prediktivní hodnota, NPH – negativní prediktivní hodnota, nálezy PK – nálezy pravé komory zahrnují přítomnost dilatace, hypertrofie nebo dysfunkce

Pravostranné srdeční selhání (tzv. dekompenzované cor pulmonale)

Pravostranné srdeční selhání se projevuje cvalovým rytmem, tachykardií, dilatací PK na echokardiografii, zvýšeným centrálním žilním tlakem, hepatjugulárním refluxem, zvětšením jater a otoky.

K mylné diagnóze někdy svádí pouhá přítomnost otoků. Otoky nemusejí vždy znamenat přítomnost srdečního selhání. Porucha ventilace/perfuze plic vedoucí k hypoxemii a hyperkapnii vede také k stimulaci renální retence soli a vody, k aktivaci sympatiku a systému renin-angiotensin-aldosteron. Aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron působí rovněž renální retenci soli a vody i v nepřítomnosti srdečního selhání mechanismem sekundárního hyperaldosteronismu.

U mnohých pacientů s „dekompenzovaným cor pulmonale“ lze nalézt minutový výdej srdeční v mezích normy. Již před mnoha lety jsme zjistili, že oxygenoterapie v akutní situaci zlepšuje funkci pravého srdce daleko lépe než digoxin.⁽²⁹⁾

U termínu „dekompenzované cor pulmonale“ existuje řada otazníků. Nejčastěji lze klinické i hemodynamické známky pravostranného srdečního selhání nalézt při exacerbaci respirační insuficience vlivem akutní respirační infekce.

Závěrem je vhodné připomenout, že termín *cor pulmonale* by bylo nejvhodnější raději nepoužívat a hovořit jen o přítomnosti či chybění plicní hypertenze s projevy nebo bez projevů poškození pravé komory – konkrétně hypertrofií pravé komory, dilatace a dysfunkce pravé komory.

Léčba plicní hypertenze u CHOPN a léčba pravostranného srdečního selhání

Základem léčby plicní hypertenze při CHOPN je ambulantní oxygenoterapie.⁽²⁸⁾ Na rozdíl od kontrol vede ambulantní oxygenoterapie trvající 12–15 hodin denně k zastavení progresu plicní hypertenze; u kontrol bez oxygenoterapie lze pozorovat další mírnou progresi plicní hypertenze. Kontinuální oxygenoterapie by vedla k většímu poklesu až normalizaci tlaku v plicnici, není však pacienty tolerována. Remodelace plicních tepen je na rozdíl od plicní arteriální hypertenze totiž reverzibilní. Hypoxická plicní hypertenze vyskytující se u obyvatel And v Peru, žijících ve výškách kolem 4 000 m nad mořem, je plně reverzibilní za několik měsíců po přesídlení k moři.⁽¹⁰⁾ Podobnou situaci lze též vyvolat v experimentu.

Hypoxická plicní hypertenze vyvolaná u zvířat expozicí vůči výškové hypoxii v barokomoře je provázena také remodelací plicních tepen. Plicní hypertenze včetně remodelace plicních tepen mizí po 2–3 měsících trvalé normoxie.⁽²⁹⁾ Mizí i remodelace cévních změn v plicích.⁽³⁰⁾

V přítomnosti srdečního selhání je na místě léčba diuretiky a léčba akutní respirační infekce a respirační insuficience. Právě náhlé zhoršení respirační insuficience srdečního selhání vyvolává.

Nevhodná je léčba digitalisem, jak jsme demonstrovali s prof. Berglundem již před více než 40 lety.⁽²⁹⁾

Existují jiné možnosti, jak ovlivnit plicní hypertenzi při CHOPN?

Dlouhodobé zkušenosti s léčbou blokátory kalciových kanálů nebyly příliš povzbudivé.⁽³¹⁾ V současné době existuje celá řada moderních účinných vasodilatačních látek, mezi něž patří prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů a inhibitor fosfodiesterázy 5 – sildenafil.

V roce 2008 byla uveřejněna randomizovaná, dvojité slepá studie u menšího souboru (n = 30) nemocných s těžkou CHOPN.⁽³²⁾ Tato studie porovnávala 12týdenní léčbu bosentanem s placebem; nezjistila zlepšení námahové tolerance určené šestiminutovým testem chůze. Tlak v plicnici se rovněž nezměnil, stejně jako maximální spotřeba kyslíku. Arteriální tenze kyslíku poklesla ve skupině léčené bosentanem.

Tyto výsledky nejsou stimulující, nejdříve by se měl zkoumat vliv vasodilatačních látek u nemocných s těžkou plicní hypertenzí při CHOPN. Pouze výzkum účinku těchto látek u těžké plicní hypertenze při CHOPN může přinést odpověď na naděje spojené s těmito látkami při CHOPN.

Další možné léčebné přístupy u CHOPN?

Nedávno zjistila retrospektivní observační analýza pacientů s CHOPN⁽³³⁾ významné snížení celkové mortality i hospitalizací CHOPN při léčbě statiny a inhibitory ACE nebo statiny a blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II. Nález byl zjištěn nejen u pacientů s CHOPN a ICHS, ale také u pacientů s CHOPN s nízkým kardiovaskulárním rizikem. Studie nedává odpověď, zda se příznivé výsledky týkají i pacientů s pokročilým stadiem CHOPN. Výsledky neznamenalají použití těchto látek v léčbě CHOPN, ale jsou významnou výzvou k intervenční studii, která by potvrdila nebo vyvrátila tuto zajímavou léčebnou možnost.

Literatura

1. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003;89:225–30.
2. 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.
3. Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoul N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189–94.
4. Widimský J. Pulmonale Hypertonie. Bücherei des Pneumologen Bd. 6. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 1981:350.
5. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371–85.
6. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:20–2.
7. Faller DV. Endothelial cell response to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:74–84.
8. Naeije R, Barbera JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Crit Care* 2001;5:586–9.
9. 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.
10. Penalozza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitude. Healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 2007;115:1132–46.

11. 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.
12. Weitzenblum E, Chaouat A. Severe pulmonary hypertension in COPD. Is it a distinct disease? Chest 2005;127:1480–2.
13. 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.
14. 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.
15. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;21:892–905.
16. Rizkallah J, Paul Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD. A systematic review and metaanalysis. Chest 2009;135:786–93.
17. 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.
18. 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.
19. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1981;36:752–8.
20. Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quoie E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. Chest 1995;107:1193–8.
21. Widimský J. Plicní hypertenze u chronických plicních onemocnění. Cor Vasa 2007;49:25–33.
22. Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. Circulation 1963;27:594–615.
23. Widimský J, Ježek V. Cor pulmonale a cor pulmonale decompensatum – jak dále s těmito termíny? Vnitř Lék 1990;36:794–9.
24. 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.
25. 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.
26. 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. Eds. J. Widimský, J. Herget, J. Mlczech. Basel: S. Karger. Progr Respir Res 1985;20:101–7.
27. 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. Mlczech. Basel: S. Karger. Progr Respir Res 1985;20:117–25.
28. Weitzenblum E, Kessler R, Oswald M, Fraisse M. Medical treatment of pulmonary hypertension in chronic lung diseases. Eur Respir J 1994;7:148–52.
29. 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.
30. Widimský J, Ošťádal B, Urbanová D, Ressler J, Procházka J, Pelouch J. Intermittent high altitude hypoxia. Chest 1980;77:383–9.
31. Saadian 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.
32. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. Eur Respir J 2008;32:619–28.
33. 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 1. 6. 2009

Přijato k otištění 24. 6. 2009