Doporučené postupy vycházejí ze soudobých poznatků lékařské vědy a považují se za postupy *lege artis*. Jde však o doporučení, nikoli předpisy, proto je nutný individuální přístup ke každému nemocnému. Ošetřující lékař může použít jiný postup, musí však v dokumentaci řádně zdůvodnit, proč se od doporučeného postupu odchýlil.

Chronická plicní hypertenze

Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti, 2010

Pavel Jansa¹, Jana Popelová², Hikmet Al-Hiti³, Jaroslav Lindner⁴, Aleš Linhart¹

¹ II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, ² Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, ³ Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, ⁴ II. chirurgická klinika – kardiovaskulární chirurgie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Adresa: MUDr. Pavel Jansa, II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, Centrum pro plicní hypertenzi, U Nemocnice 2, 128 02 Praha 2, e-mail: jansapavel@yahoo.com

1 Úvod a klasifikace

Plicní hypertenze je syndrom hemodynamicky charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici ≥ 25 mm Hg. Vzniká jako důsledek mnoha onemocnění plic, srdce nebo v souvislosti s poruchami regulace dýchání. Za horní hranici normálních hodnot středního tlaku v plicnici se považuje 20 mm Hg. Hodnoty 21–24 mm Hg se označují jako hraniční a jejich klinický význam je zatím sporný. Pro stanovení normálních hodnot tlaku v plicnici při zátěži není zatím dostatek dat.¹

Patofyziologická klasifikace rozděluje plicní hypertenzi podle mechanismu vzniku na prekapilární (zvýšený tlak v plicnici, normální v zaklínění), postkapilární (zvýšený tlak v plicnici i v zaklínění) a hyperkinetickou (při vysokém minutovém výdeji).² Postkapilární plicní hypertenzi lze dále rozdělit na pasivní (transpulmonální tlakový gradient ≤ 12 mm Hg) a reaktivní nebo nepříměrenou (transpulmonální tlakový gradient > 12 mm Hg) (tabulka 1).

Klinická klasifikace rozeznává šest skupin plicní hypertenze (tabulka 2): plicní arteriální hypertenzi (PAH), plicní hypertenzi při postižení venul anebo plicních kapilár, plicní hypertenzi při onemocnění levého srdce, plicní hypertenzi při respiračních onemocněních, chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi (CTEPH) a plicní hypertenzi z neznámých příčin nebo multifaktoriálního původu. Do skupiny PAH je řazena především idiopatická a hereditární PAH a dále řada stavů, v jejichž patogenezi se pravděpodobně uplatňují podobné patofyziologické mechanismy a které jsou podobným způsobem ovlivnitelné farmakoterapií (asociovaná PAH). Zvláštní skupinu představuje plicní venookluzivní nemoc a plicní kapilární

hemangiomatóza, které jsou charakterizovány plicní okluzivní venopatií a mikrovaskulopatií.

Podle stupně závažnosti rozlišujeme plicní hypertenzi lehkou, středně těžkou a těžkou (tabulka 3).

2 Principy diagnostiky

2.1 Klinický obraz

Většina příznaků u nemocných s plicní hypertenzí souvisí se zvýšením tlaku v plicnici. Nejsou specifické a často se vyskytují až při zvýšení tlaku v plicnici na dvojnásobek normálních hodnot. Právě nespecifické projevy onemocnění jsou příčinou tak časté pozdní diagnózy.

Nejčastějším symptomem je postupně progredující námahová dušnost a únavnost. Závažnost dušnosti významně koreluje s prognózou. Anginózní bolesti na hrudi jsou důsledkem ischemie pravé komory, synkopy a presynkopy projevem nízkého srdečního výdeje. Mezi vzácnější projevy onemocnění patří chrapot způsobený útlakem levého vratného nervu dilatovaným kmenem plicnice, kašel a hemoptýza.

Ve fyzikálním nálezu souvisí manifestace jednotlivých nálezů se závažností plicní hypertenze. Často bývá akcentace druhé srdeční ozvy nad plicnicí, přítomnost čtvrté ozvy a cvalového rytmu. Třetí ozva bývá přítomna v pokročilých stádiích onemocnění. Může být slyšitelný šelest trikuspidální a pulmonální regurgitace. U většiny nemocných je zvýšena náplň krčních žil a hmatná systolická pulsace v prekordiu a v epigastriu při hypertrofii pravé komory. Známkou pokročilého onemocnění je přítomnost periferních otoků, ascitu a cyanózy.

Tabulka 1 Patofyziologická klasifikace plicní hypertenze

	PAMP	PCWP	TPG	CI
Prekapilární	≥ 25 mm Hg	≤ 15 mm Hg	> 10 mm Hg	normální nebo snížen
Postkapilární				
■ Pasivní	≥ 25 mm Hg	> 15 mm Hg	≤ 12 mm Hg	normální nebo snížen
■ Reaktivní	≥ 25 mm Hg	> 15 mm Hg	> 12 mm Hg	normální nebo snížen
Hyperkinetická	≥ 25 mm Hg	≤ 15 mm Hg	> 10 mm Hg	zvýšen

CI – srdeční index, PAMP – střední tlak v plicnici, PCWP – tlak v zaklínění, TPG – transpulmonální tlakový gradient

2.2 Vyšetřovací metody

Cílem jednotlivých vyšetřovacích metod u nemocného s podezřením na plicní hypertenzi je potvrdit nebo vyloučit plicní hypertenzi, v případě jejího prokázání ji kvantifikovat a zjistit její původ.

Echokardiografie je klíčovým vyšetřením v detekci plicní hypertenze.³ Pro odhad stupně plicní hypertenze je nezbytné dopplerovské echokardiografické vyšetření. Odhad tenze v plicnici se provádí pomocí určení *vrcholové rychlosti trysky*

Tabulka 2 Klinická klasifikace chronické plicní hypertenze

- 1 Plicní arteriální hypertenze
 - 1.1 Idiopatická
 - 1.2 Hereditární (při mutaci v genu pro BMPR2, ALK1, endoglin s hereditární hemoragickou hemangiopatií nebo bez ní)
 - 1.3 Indukovaná abúzem drog a toxických látek
 - 1.4 Asociovaná
 - se systémovými onemocněními pojiva
 - s HIV infekcí
 - s portální hypertenzí
 - s vrozenými srdečními vadami
 - se schistosomiázou
 - s chronickými hemolýzami
- 1' Plicní venookluzivní nemoc anebo plicní kapilární hemangiomatóza
- 2 Plicní hypertenze při postižení levého srdce
 - 2.1 Systolická dysfunkce
 - 2.2 Diastolická dysfunkce
 - 2.3 Postižení chlopní
- 3 Plicní hypertenze při plicních onemocněních anebo při hypoxemii
 - 3.1 Chronická obstrukční plicní nemoc
 - 3.2 Intersticiální plicní procesy
 - 3.3 Plicní onemocnění s kombinovanou ventilační poruchou
 - 3.4 Obstrukční spánková apnoe
 - 3.5 Chronická alveolární hypoventilace
 - 3.6 Chronická výšková hypoxie
 - 3.7 Vývojové abnormality
- 4 Chronická tromboembolická plicní hypertenze
- 5 Plicní hypertenze z neznámých příčin anebo s multifaktoriálním mechanismem vzniku
 - 5.1 Hematologická onemocnění: myeloproliferativní onemocnění, splenektomie
 - 5.2 Systémová onemocnění: sarkoidóza, histiocytóza X, lymfangioleiomyomatóza, neurofibromatóza, vaskulitidy
 - 5.3 Metabolické choroby: glykogenózy, Gaucherova choroba, tyreopatie
 - 5.4 Ostatní: nádorová obstrukce, fibrotizující mediastinitida, chronické renální selhání

Tabulka 3 Stupně závažnosti plicní hypertenze

	Střední tlak v plicnici (mm Hg)	Systolický tlak v plicnici (mm Hg)
Lehká	26–35	36–45
Středně těžká	36–45	46–60
Těžká	> 45	> 60

trikuspidální regurgitace ($V_{\max TR}$). Na jejím základě je stanoven gradient mezi pravou komorou a pravou síní s využitím zjednodušené Bernoulliho rovnice ($PG_{TR} = 4 \times V_{\max TR}^2$). K tomuto gradientu je nutno přičíst *odhadovaný tlak v pravé siní* (RAP). Výslednou hodnotou je pak *odhad systolického tlaku v plicnici*: $PASP = PG_{TR} + RAP$. Tento předpoklad platí při absenci překážky ve výtoku z pravé komory (např. stenózy plicnice).

Odhad RAP je založen nejčastěji na posouzení rozměru a kolapsibility dolní duté žíly s respirací (resp. při usilovném nádechu). V případě nejasností je nutno zvážit další ukazatele plnění pravé komory, jako jsou průtok v jaterních žilách, využití tkáňové dopplerovské echokardiografie a stanovení poměru E/E' na trikuspidálním anulu, stanovení rozměru pravé síně.

Alternativně lze stanovit hodnoty tenze v plicnici z regurgitačních gradientů na plicnici (PG_{PR}), kde PAMP (střední tlak v plicnici) = vrcholový PG_{PR} + RAP + PADP (diastolický tlak v plicnici) = end-diastolický PG_{PR} + RAP.

Nepřímé dopplerovské známky hypertenze v plicnici jsou méně spolehlivé. Tradičně se využívá měření akceleračního času (AcT) ve výtokovém traktu. Spíše než absolutní hodnoty AcT je informativní tvar křivky, kdy přítomnost strmé akcelerace spolu s mid-systolickým nebo pozdně systolickým zářezem (decelerací) svědčí pro přítomnost hypertenze poměrně specificky.

Mezi nepřímé echokardiografické známky plicní hypertenze zahrnujeme dilataci pravé komory, její hypertrofii, přítomnost aplanace interventrikulárního septa (tzv. tvar D levé komory, hodnocený indexem excentricity), dilatace kmene arteria pulmonalis.

V případě podezření na plicní hypertenzi mají prognostický význam i ukazatele systolické funkce pravé komory (nejčastěji se využívá TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, hodnocení amplitudy vlny S' na trikuspidálním anulu, případně hodnocení frakčního zkrácení plochy pravé komory). Jako prognosticky významný se ukázal i tzv. Teiův index myokardiální výkonnosti. Neblahou prognostickou známkou je pak i přítomnost perikardiálního výpotku.

Přítomnost plicní hypertenze je nepravděpodobná, pokud odhadovaný systolický tlak v plicnici je ≤ 36 mm Hg a současně nejsou přítomny jiné echokardiografické známky plicní hypertenze, jako zkrácení akceleračního času na plicnici, dilatace pravostranných srdečních oddílů, hypertrofie volné stěny pravé komory, tvar D levé komory.

Přítomnost plicní hypertenze je možná, pokud je odhadovaný systolický tlak v plicnici 37–50 mm Hg nebo pokud je systolický tlak v plicnici ≤ 36 mm Hg a současně jsou přítomny jiné známky svědčící pro plicní hypertenzi.

Plicní hypertenze je pravděpodobná, pokud je systolický tlak v plicnici ≥ 50 mm Hg.

Takto stanovené hranice a klasifikace odrážejí možnost falešné positivity i negativity odhadu tlaků v plicnici a posuzování plicní hypertenze. V případě možné a pravděpodobné plicní hypertenze by se konečná klasifikace závažnosti měla vždy opírat o potvrzení pravostrannou katetrizací.

Všechny výše uvedené hodnoty se opírají o měření provedené v klidu. *Zátěžová echokardiografie* je perspektivně zajímavým diagnostickým nástrojem pro detekci nemocných s latentní plicní

hypertenzi (např. u nemocných z rodin postižených familiárními formami). Nedostatečná standardizace a absence prospektivních dlouhodobých dat však zatím vedou k doporučení zátěžovou echokardiografii do diagnostického algoritmu nezařazovat.

Echokardiografie má nezastupitelné místo i jako diferenciálně diagnostický nástroj k odlišení nemocných s postkapilárními formami plicní hypertenze a pro stanovení příčiny plicní hypertenze například u vrozených vývojových vad.

Na **EKG** je přítomnost známek hypertrofie pravé komory náletem pro plicní hypertenzi specifickým, ale málo senzitivním. Dále mohou být na EKG přítomny blokáda pravého Tawarova raménka, denivelace úseku ST, abnormality vlny T a P.

Na **RTG** snímku hrudníku bývá zejména u prekapilárních forem plicní hypertenze přítomna dilatace kmenů plicnice a náhlé zúžení cév na hranici lalokových a segmentárních tepen. Důsledkem spasmu periferních plicních cév je zvýšení transparence periferie plicních polí. U pokročilého onemocnění dochází k rotaci srdce proti směru hodinových ručiček, zmenšuje se nebo mizí aortální knoflík, pravá komora vyplňuje retrosternální prostor. V zadopřední projekci pak může pravá komora tvořit levou konturu srdečního stínu. Nález na snímku hrudníku však může být také zcela normální.

Ventilační a perfuzní scintigrafie plic slouží zejména k vyloučení CTEPH.⁴ V této indikaci je nadřazena CT angiografií.⁵ Normální nález při ventilační a perfuzní scintigrafii plic diagnózu CTEPH prakticky vylučuje. Naopak pro onemocnění je charakteristický nález jednoho nebo více segmentárních či větších defektů perfuze bez korepondujících defektů ventilace. Nehomogenní poruchy perfuze a unilaterální nálezy jsou suspektní z jiné příčiny než CTEPH.

CT angiografie je semiinvasivní a ve srovnání s konvenční angiografií levnější vyšetření. Při diagnostice CTEPH slouží k zobrazení lokalizace trombotické obstrukce a k zobrazení anatomie cévní stěny. Při CT angiografii je rovněž možné vyšetření srdečních dutin.⁶ Lze hodnotit velikost srdečních komor, tvar mezikomorového septa, přítomnost vrozených vývojových vad, významnost trikuspidální insuficience při hodnocení refluxu kontrastu do dolní duté žíly a jaterních žil a konečně velikost a lokalizaci bronchiálních tepen.

Konvenční angiografie plicnice zůstává nadále zásadním vyšetřením k definitivnímu stanovení diagnózy CTEPH a k rozhodnutí o způsobu léčby.⁷ Provádí se současně s pravostrannou srdeční katetrizací, zásadně na pracovišti specializovaném na péči o pacienty s plicní hypertenzí.

CT a CT s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) jsou indikovány při podezření na intersticiální plicní proces, plicní venookluzivní nemoc a plicní kapilární hemangiomatózu.

Magnetická rezonance (MR) dovoluje posuzovat nejen morfologické, ale i funkční parametry plicního oběhu. Její dostupnost se postupně zvyšuje. Magnetická rezonance se považuje za metodu volby pro určení rozměrů pravostranných srdečních oddílů a hmotnosti myokardu, navíc jde o metodu neinvazivní bez radiační zátěže. Absence radiační zátěže je výhodná zejména u mladých jedinců a za okolností, kdy jsou pro nutnost sledování indikovány opakovaná vyšetření.

Funkční vyšetření plic je zásadní k odlišení podílu onemocnění dýchacích cest nebo plicního intersticia na rozvoji plicní hypertenze.

Polysomnografie by měla být provedena u pacientů s podezřením na syndrom obstrukční spánkové apnoe (oběžná nemoc s excesivní denní spavostí a nočním chrápáním).

Pravostranná srdeční katetrizace je nezbytná pro definitivní diagnózu plicní hypertenze. Zejména prekapilární plicní hypertenze je především katetrizační diagnózou. Při vyšetření lze kvantifikovat tlaky v malém oběhu, určit plicní cévní odpor

a vasodilatační odpověď při testu akutní plicní vasodilatace. Princip testu spočívá v podání účinného, dobře titrovatelného vasodilancia s rychlým nástupem účinku, krátkým poločasem a relativní selektivitou pro plicní oběh (prostacyklin, adenosin, NO) a v hodnocení změn tlaků v malém oběhu, srdečního indexu a plicní cévní rezistence. Testování má být zásadně prováděno ve specializovaných centrech pro plicní hypertenzi. Za kritéria positivity testu se považuje pokles středního tlaku v plicnici alespoň o 10 mm Hg vstupních hodnot, ale zároveň na hodnotu ≤ 40 mm Hg bez současného zhoršení srdečního výdeje. Test je nutno ukončit při dosažení hemodynamických kritérií positivity, při dosažení maximální dávky testovaného vasodilancia, při manifestaci nežádoucích účinků testovaného vasodilancia. Dále je indikací k ukončení testu pokles systolického systémového tlaku pod 90 mm Hg, vzestup tepové frekvence nad 100/min a pokles tepové frekvence pod 65/min. Cílem testu u nemocných s PAH je identifikovat pacienty s dostatečně zachovanou vasoreaktivitou, kteří mohou být dlouhodobě léčeni blokátory kalciových kanálů. S tímto záměrem se u ostatních typů plicní hypertenze testování vasoreaktivity nedoporučuje. Protokol testu akutní plicní vasodilatace u PAH je uveden v tabulce 4. U nemocných s plicní hypertenzí při levostranném srdečním selhání před transplantací srdce se používá poněkud odlišný testovací protokol a jiná cílová kritéria (pokles plicní cévní rezistence < 3 Woodovy jednotky (Wj.) a transpulmonální tlakový gradient pod 15 mm Hg).

Koronární angiografie je indikována u nemocných s rizikovým profilem pro ischemickou chorobu srdeční, s anamnézou pravděpodobně kardiálních bolestí na hrudi, před uvažovanou transplantací plic nebo endarterektomií plicnice.

Test šestiminutovou chůzí je jednoduchý, levný a snadno opakovatelný zátěžový test, který slouží k hodnocení funkční kapacity, sledování účinku léčby a odhadu prognózy. Při testu se hodnotí vzdálenost, kterou nemocný dokáže ujít za šest minut, monitoruje se tepová frekvence, krevní tlak a saturace tepenné krve kyslíkem. Dosažená vzdálenost poměrně těsně koreluje se závažností srdečního selhání.

Alternativní zátěžová vyšetření se nejeví jako perspektivní. **Ergometrie** je sice lépe standardizována než test šestiminutovou chůzí, ale vyžaduje vyšší zátěž. **Spiroergometrie** bývá variabilní kvality a je hůře standardizována. V jednotlivých centrech je však tato metoda užitečná při objektivizaci obtíží pacienta při diferenciální diagnostice dušnosti.

Laboratorní vyšetření má vedle krevního obrazu a běžných biochemických vyšetření zahrnovat analýzu autoprotolátů (k odlišení systémového onemocnění pojiva jako příčiny PAH, až 40 % nemocných s idiopatickou PAH má však nízký titr antinukleárních protolátů), trombofilii (včetně vyšetření lupus antikoagulanů a antikardiolipinových protolátů), protolátů proti HIV a hepatitidám, hormonů štítné žlázy a tzv. biomarkerů (natriuretické peptidy, srdeční troponiny).

Plicní biopsie bývá indikována zcela výjimečně, pouze při diagnostických rozpácích k vyloučení vaskulitidy nebo intersticiálního plicního procesu jako příčiny plicní hypertenze.

Tabulka 4 Protokol testu akutní plicní vasodilatace

Přípravek	Iniciální dávka	Max. dávka	Protokol
NO inh. (ppm)	10–20	–	Jednorázová inhalace
Epoprostenol i.v. (µg/kg/min)	2	12	Dávku zvýšit každých 10 min o 2 ng/kg/min
Adenosin i.v. (µg/kg/min)	50	350	Dávku zvýšit každé 2 min o 50 µg/kg/min

3 Plicní arteriální hypertenze

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je primární onemocnění plicních arteriol, které vzniká buď z neznámé příčiny (idiopatická, případně hereditární PAH), nebo je jeho vznik asociovan se známou vyvolávající příčinou (systémová onemocnění pojiva, jaterní onemocnění, vrozené zkratové srdeční vady, HIV infekce, abúzus některých anorektik). Hemodynamicky je PAH charakterizována jako progredující prekapilární plicní hypertenze vedoucí bez léčby relativně rychle k selhání pravé srdeční komory a ke smrti.

3.1 Patofyziologie, epidemiologie, prognóza

Idiopatická a hereditární PAH představuje zhruba 43 % populace s PAH. Její minimální prevalence v dospělé evropské populaci se odhaduje nejmeně na 15 případů na milion dospělých obyvatel.⁸ Idiopatická PAH se v populaci vyskytuje s roční incidencí 2–5 případů na milion obyvatel, častěji jsou postiženy ženy. Hereditární forma tvoří 6–10 % případů PAH. Asi u 60 % těchto nemocných je přítomna mutace v genu BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2), který patří do skupiny receptorů pro transformující růstový faktor β .⁹ Jde o onemocnění přenášené autosomálně dominantně s variabilní penetrancí (jen 10–20 % nositelů mutace má projevy onemocnění) a expresivitou. Zdá se, že je přítomna tzv. genetická anticipace, kdy u každé následující generace nastává postižení dříve nebo je klinicky závažnější. U idiopatické PAH může být přítomna mutace BMPR2 přibližně u 10–20 % pacientů a v tomto případě pravděpodobně jde o nové mutace, které ale mohou být dále předány potomkům.

Plicní arteriální hypertenze při abúzu některých léků a toxických látek (některá anorektika, amfetamin, metamfetamin, kokain) pravděpodobně souvisí s interakcí s nitrobenčným transportem serotoninu, případně dopaminu a noradrenalinu. Elevace tlaků v plicnici může být patrná již po 3–4 týdnech užívání anorektik, k rozvoji PAH je však třeba zpravidla více než šesti měsíců.¹⁰

Plicní arteriální hypertenze u nemocných se systémovými onemocněními pojiva představuje přibližně 15–20 % případů PAH v dospělé populaci. Systémová sklerodermie, zejména její CREST varianta, je nejčastější příčinou PAH mezi systémovými onemocněními. Prevalence PAH u nemocných se systémovou sklerodermií kolísá nejčastěji mezi 7 a 12 %.¹¹ U systémového lupus erythematosus je plicní hypertenze přítomna u 5–10 % pacientů. Vzácněji se PAH vyskytuje u revmatoidní artritidy, dermatomyositidy, polymyositidy a Sjögrenova syndromu. Histologický obraz u PAH při systémových onemocněních pojiva se zásadně neliší od obrazu u idiopatické PAH.

Plicní arteriální hypertenze asociovaná s vrozenými srdečními vadami souvisí nepochybně významně s recirkulací, přesto představuje jen část problematiky plicní hypertenze u vrozených srdečních vad. Jde o problematiku specifickou a komplexní, proto je vyčleněna do zvláštní kapitoly těchto doporučených postupů.

U **PAH při jaterních onemocněních** může být jedním z klíčových mechanismů přestup vasoaktivních mediátorů (např. serotonin produkovaný enterochromaffinními buňkami ve střevě) z portální do plicní cirkulace při otevřených portosystémových zkratech. Až 20 % pacientů před transplantací jater může mít střední tlak v plicnici > 25 mm Hg, především jako důsledek vyššího srdečního výdeje. Plicní cévní rezistence bývá zvýšena jen u menšiny z nich. Plicní arteriální hypertenze se vyskytuje u 1–6 % nemocných s portální hypertenzí. Riziko vzniku PAH roste s délkou trvání portální hypertenze. Hodnoty středního tlaku v plicnici > 35 mm Hg a současně zvýšená plicní

cévní rezistence > 3 W.j. představují relativní kontraindikaci transplantace jater. Naopak i středně těžká až těžká plicní hypertenze nemusí být kontraindikací transplantace jater, pokud je na podkladě zvýšeného srdečního výdeje.

Plicní arteriální hypertenze asociovaná s HIV infekcí se vyskytuje asi u 0,5 % infikovaných nemocných. V patofyziologii se předpokládá působení cytokinů, růstových faktorů a endotelinu. V aktivaci zánětlivých mechanismů hrají zřejmě zásadní roli některé proteiny viru HIV (proteiny Tat, Nef).

Medián přežití u neléčené idiopatické PAH je 2,8 roku.¹² Medián přežití u neléčené PAH při systémové sklerodermii se pohybuje kolem 12 měsíců. Podobně nepříznivou prognózu má PAH asociovaná s HIV infekcí. Naopak lepší prognózu než u idiopatické PAH pozorujeme u nemocných s PAH asociovanou s vrozenou srdeční vadou.

3.2 Diagnostika

Základním vyšetřením při podezření na plicní hypertenzi je echokardiografie. Je-li na základě echokardiografického vyšetření přítomnost plicní hypertenze možná nebo pravděpodobná a současně je přítomno postižení myokardu nebo chlopní levého srdce, jde pravděpodobně o skupinu 2 podle klinické klasifikace. Je-li oblast levého srdce normální, je nutno vyloučit zkratovou srdeční vadu (echokardiografické vyšetření s kontrastem, případně jícnová echokardiografie). Svědčí-li nález pro zkratovou srdeční vadu, může jít o plicní arteriální hypertenzi asociovanou s vrozenou zkratovou srdeční vadou a podezření je třeba ověřit katetizačně.

Je-li nález kontrastní nebo jícnové echokardiografie bez podezření na zkratovou vadu, je nezbytné vyšetření plicních funkcí. V případě jejich výrazné redukce (FVC nebo TLC nebo $FEV_1 < 60$ % náležitých hodnot) je nutno pomocí HRCT a polysomnografie vyloučit plicní hypertenzi řazenou do skupiny 3 klinické klasifikace. U nemocných s PAH může být redukována vitální kapacita zhruba na 80 % náležitých hodnot a difuzní kapacita pro CO asi na 40–80 % náležitých hodnot. Izolovaná redukce difuzní kapacity pro CO bez proporcionální redukce plicních objemů je nálezem značně charakteristickým pro přítomnost plicní hypertenze.

V případě nevýznamné redukce ventilačních parametrů představuje další krok provedení ventilační a perfuzní scintigrafie plic. Jsou-li přítomny nesegmentární defekty perfuze, je indikována pravostranná srdeční katetrizace k průkazu možné PAH. V případě segmentárních perfuzních defektů je indikována CT angiografie, angiografie a pravostranná srdeční katetrizace k průkazu možné CTEPH (obrázek 1).

K určení pokročilosti onemocnění se využívá jednoduchý funkční test šestiminutovou chůzí a také vyšetření některých biomarkerů: kyseliny močové, troponinu, natriuretických peptidů. Výsledky těchto vyšetření umožňují spolu s dalšími klinickými, echokardiografickými a hemodynamickými daty stratifikovat nemocné, a tak individualizovat léčbu (tabulka 5).

Echokardiografický screening PAH je indikován u nemocných se systémovou sklerodermií každý rok, u ostatních systémových onemocněních pojiva a HIV infekce v případě manifestace symptomů podezřelých z plicní hypertenze. U prvostupňových příbuzných nemocných s PAH má být echokardiografické vyšetření prováděno v intervalu tří až pěti let, u nemocných s jaterním onemocněním vždy před plánovanou transplantací jater (tabulka 6).

Stanovení definitivní diagnózy PAH patří do rukou expertních center. Nemocní by měli být na tato pracoviště v ideálním případě odesláni s podrobným echokardiografickým nálezem, s výsledkem celotělové pletysmografie a difuzní kapacity plic pro CO a s výsledkem ventilační a perfuzní scintigrafie plic.

Obrázek 1 Diagnostický algoritmus u chronické plicní hypertenze

Klinické kontroly v expertním centru u pacientů s PAH jsou indikovány každé tři až čtyři měsíce. Test šestiminutovou chůzí a vyšetření biomarkerů (zejména natriuretického peptidu typu B [BNP] nebo jeho N-terminálního faktoru [NT-proBNP]) jsou indikovány každých šest měsíců u stabilního pacienta. Kontrolní echokardiografické vyšetření a kontrolní pravostranná srdeční

Tabulka 5 Stratifikace nemocných s plicní arteriální hypertenzí z hlediska prognózy

Parametr	Lepší prognóza	Horší prognóza
Známky pravostranného srdečního selhání	Ne	Ano
Rychlost progresu	Pomalá	Rychlá
Synkopy	Ne	Ano
NYHA třída	I, II	III, IV
Vzdálenost při šestimin. chůzi (m)	> 500	< 300
Maximální spotřeba O ₂ (ml/min/kg)	> 15	< 12
BNP/NT-proBNP	Normální nebo hraniční	Vysoký
Perikardiální výpotek	Ne	Ano
TAPSE (mm)	> 20	< 15
Tlak v pravé síni (mm Hg)	< 8	> 15
Srdeční index (l/min/m ²)	> 2,5	< 2

Tabulka 6 Indikace echokardiografického screeningu plicní arteriální hypertenze

Indikace	Frekvence echokardiografického vyšetření
Systémová sklerodermie	Každý rok
Ostatní systémová onemocnění	Při manifestaci symptomů
HIV infekce	Při manifestaci symptomů
Rodinná anamnéza PAH	Každých 3–5 let
Jaterní onemocnění	Před transplantací jater

katetrizace jsou nezbytné při zhoršení nebo při změně specifické léčby (tabulka 7).

3.3 Léčba

Vedle režimových opatření lze terapeutické možnosti PAH rozdělit na léčbu podpůrnou (antikoagulace, léčba srdečního selhání, oxygenoterapie), specifickou (vasodilatorní léčba blokátory kalciových kanálů, prostanoidy, antagonisty endotelinových receptorů a inhibitory fosfodiesterázy 5) a nefarmakologickou (balonková atriální septostomie, transplantace plic).

3.3.1. Režimová opatření

- › Fyzická zátěž je u nemocných s PAH vhodná dle individuální tolerance. Optimální je lehké aerobní cvičení (chůze).
- › Není vhodný pobyt ve vyšších nadmořských výškách (nad 2 000 m n. m.).
- › Při cestě letadlem je nezbytná inhalace kyslíku.
- › Doporučováno je očkování proti chřipce.
- › Těhotenství je u PAH kontraindikováno. Nutná je účinná antikoncepce. Z hlediska rizika tromboembolismu je akceptovatelná hormonální antikoncepce při současné antikoagulační léčbě.
- › Chirurgické výkony s celkovou anestezií trvající déle než tři hodiny jsou rizikové

3.3.2 Podpůrná léčba

- › Diuretika zlepšují symptomy v souvislosti s městnáním při srdečním selhání.
- › Dlouhodobá domácí oxygenoterapie má stejná indikační kritéria jako u plicních onemocnění, délka má být alespoň 15 hodin denně, indikace u nemocných s Eisenmengerovým syndromem je sporná a obecně se nedoporučuje.
- › Digitalis není v současné době běžnou součástí terapie PAH.
- › Chronická antikoagulační léčba warfarinem je indikována především u idiopatické, hereditární PAH a u PAH asociované s abúzem anorektik, dále při intravenózní léčbě prostanoidy s cílem snížit riziko trombózy katetru.¹³ Cílové INR se má pohybovat kolem 2,0.

Tabulka 7 Indikace vyšetření v expertním centru při chronickém sledování pacienta s plicní arteriální hypertenzí

Klinické vyšetření	Každé 3–4 měsíce
Test šestiminutovou chůzí	Každých 6 měsíců
BNP/NT-proBNP	Každých 6 měsíců
Echokardiografické vyšetření	Při zhoršení nebo při změně specifické terapie
Hemodynamické vyšetření	Při zhoršení nebo při změně specifické terapie

3.3.3 Specifická vasodilatační léčba

Blokátory kalciových kanálů

Léčba vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů (nifedipinu, diltiazemu, amlodipinu) je indikována pouze v případě zachované vasoreaktivity. Pozitivní vasodilatační test pozorujeme u necelých 11 % nemocných s idiopatickou PAH a podstatně méně často u PAH asociované s ostatními stavy. Dlouhodobé odpovědi na vasodilatační léčbu blokátory kalciových kanálů, která je charakteristická mj. zlepšením symptomů do stadia NYHA I a II, dosáhneme pouze asi u poloviny akutních responderů.¹⁴ Při selhání léčby blokátory kalciových kanálů je nezbytná farmakoterapie prostanoidy, antagonisty receptorů pro endotelin nebo inhibitory fosfodiesterázy 5.

Léčba blokátory kalciových kanálů musí být obezřetně titrována. Léčba retardovaným nifedipinem se zahajuje dávkou 30 mg dvakrát denně s titrací do dávky 120–240 mg. Léčba diltiazemem začíná na dávce 60 mg třikrát denně s cílovou dávkou 240–720 mg denně. Amlodipin dávkuje od 2,5 mg denně do cílové dávky více než 20 mg denně. Účinek léčby musí být pečlivě monitorován včetně hemodynamického vyšetření, a to již tři až čtyři měsíce od jejího zahájení. Léčba blokátory kalciových kanálů nesmí být náhle přerušena pro riziko „rebound“ fenoménu.

Prostanoidy

Epoprostenol je syntetický analog prostacyklinu. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu je nutno jej podávat formou dlouhodobé kontinuální infuze do centrálního žilního katetru. Roztok epoprostenolu je termolabilní, proto je nezbytné jej během aplikace chladit. V několika randomizovaných studiích u nemocných s idiopatickou a hereditární PAH a s PAH asociovanou se systémovými onemocněními pojava prokazatelně zlepšil symptomy, hemodynamiku, funkční zdatnost a prognózu nemocných.^{15,16} Obdobný účinek byl rovněž doložen v řadě observačních studií u nemocných s PAH asociovanou s vrozenými srdečními vadami, HIV infekcí a portální hypertenzí. Léčba je zahajována dávkou 2 ng/kg/min. V důsledku tachyfyaxe je nezbytné postupně zvyšování dávky léčiva. Za optimální dávku při dlouhodobé léčbě se považuje 20–40 ng/kg/min, kdy dochází u řady nemocných ke stabilizaci klinického stavu a kontinuální zvyšování dávek pak není nutné. Vedle vlastních nežádoucích účinků epoprostenolu (bolesti čelistí, flush, bolesti hlavy, nevolnost, hypotenze, tachykardie, bolesti na hrudi, trombocytopenie) jsou hlavním rizikem léčby lokální a systémové infekční komplikace v důsledku permanentního centrálního žilního katetru a dále riziko poruchy infuzní pumpy s vyvoláním „rebound“ fenoménu při přerušení léčby. Intravenózní epoprostenol je lékem volby u nemocných v klinickém stadiu NYHA IV. V Evropské unii je epoprostenol registrován pro léčbu PAH ve stadiu NYHA III a IV.

Treprostinil je analog prostacyklinu stabilní za pokojové teploty. Podává se jako subkutánní infuze z malé přenosné pumpy. Treprostinil u nemocných s PAH zlepšuje hemodynamiku, funkční zdatnost a prognózu.¹⁷ Léčba se zahajuje dávkou 1–2 ng/kg/min. Za minimální účinnou dávku se považuje 10 ng/kg/min. Cílová dávka široce kolísá mezi 20–80 ng/kg/min podle individuální tolerance. Nejčastějším nežádoucím účinkem je lokální bolestivá reakce v místě podkožní infuze. V případě intolerance lokálního podání lze treprostinil rovněž podávat alternativně intravenózně. Ve srovnání s epoprostenolem odpadá nutnost chlazení infuzní soustavy a zejména riziko plynoucí z náhlého přerušení infuze. Subkutánní treprostinil je v Evropské unii registrován pro léčbu PAH ve stadiu NYHA III.

Iloprost je stabilní analog prostacyklinu s poločasem 20–30 minut schválený pro inhalační léčbu idiopatické PAH. Pro navození dostatečného účinku na plicní cirkulaci je zapotřebí minimálně 6–12 inhalačních dávek 2,5–5 µg denně. Po několika měsících léčby vede ke zlepšení funkční zdatnosti, hemodynamiky a funkční třídy podle NYHA.¹⁸ Dlouhodobý účinek monoterapie zůstává sporný. Inhalační iloprost je v Evropské unii registrován pro léčbu nemocných s PAH ve stadiu NYHA III.

Beraprost je perorální stabilní analog prostacyklinu s poločasem 35–40 minut. Účinek spočívající ve zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí je doložen po třech a šesti měsících léčby, při déletrvající monoterapii však již není přesvědčivý.¹⁹ Beraprost je pro léčbu PAH registrován v Japonsku a Koreji. V současné době je testován beraprost s prodlouženým uvolňováním.

Antagonisté endotelinových receptorů

Bosentan je duální antagonist receptorů pro endotelin s výraznější afinitou k receptoru ET_A. Působí antiproliferačně a vasodilatačně. Jeho vliv na signifikantní zlepšení funkční zdatnosti, hemodynamických parametrů a přežívání nemocných byl prokázán v řadě klinických studií, zejména u idiopatické PAH, u PAH asociované se systémovými onemocněními pojava a vrozenými srdečními vadami, dále u PAH ve funkčním stadiu NYHA II.^{20–22} Bosentan se dávkuje 62,5 mg dvakrát denně po dobu prvních čtyř týdnů, dále 125 mg dvakrát denně. K hlavním nežádoucím účinkům patří reverzibilní a na dávce závislá hepatopatie. Vyskytne se asi u 10 % léčených. Kontrola jaterních testů je nutná po dvou týdnech od zvýšení dávky a dále v měsíčních intervalech během léčby. K normalizaci testů vede redukce dávky nebo přerušení léčby. Bosentan může zejména na začátku léčby zvyšovat retenci tekutin s nutností posílení diuretické léčby. Dále může navozovat anemii, je teratogenní a interaguje s metabolismem warfarinu. Může také snižovat účinnost hormonální antikoncepce. Bosentan je indikován u pacientů s PAH ve stadiu NYHA II a III.

Sitaxentan je prakticky selektivní antagonist endotelinového receptoru ET_A. Dávka 100 mg jednou denně vede u nemocných s PAH ke zlepšení hemodynamických parametrů a k signifikantnímu zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí.²³ Sitaxentan byl zaregistrován pro léčbu PAH ve funkční třídě NYHA III. V roce 2010 byl přípravek z bezpečnostních důvodů stažen z trhu.

Ambrisentan je vysoce selektivní nesulfonamidový antagonist endotelinového receptoru ET_A. Zlepšuje vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí, hemodynamiku a prodlužuje dobu do klinického zhoršení.²⁴ Elevace aminotransferáz nad trojnásobek normy se vyskytuje zhruba u 0,8–3 % léčených. Ambrisentan neovlivňuje významněji metabolismus warfarinu, sildenafilu ani hormonálních kontraceptiv. Je indikován u nemocných s PAH ve funkční třídě NYHA II a III. Léčba je zahajována dávkou 5 mg jednou denně a v případě snášenlivosti lze dávku zvýšit na 10 mg jednou denně.

Inhibitory fosfodiesterázy 5

Sildenafil je potentní a prakticky selektivní inhibitor PDE-5 specifické k cGMP (cyklickému guanosinmonofosfátu). U pacientů s PAH v klinickém stadiu NYHA II a III byl sildenafil testován v rozsáhlé multicentrické randomizované a placebem kontrolované studii.²⁵ V léčené skupině při dávkování třikrát denně 20, 40 nebo 80 mg zlepšil po 12 týdnech funkční zdatnost a hemodynamické parametry. Zlepšení funkční zdatnosti přetrvává i po 12 měsících. Ve většině případů je však nutno zvýšit dávku na třikrát denně 80 mg. K hlavním nežádoucím účinkům patří bolesti hlavy, flush, dyspepsie a epistaxe. Sildenafil je zaregistro-

ván pro léčbu PAH ve funkčním stadiu NYHA II a III v dávce 20 mg třikrát denně.

Tadalafil, rovněž prakticky selektivní inhibitor PDE-5, zlepšuje u nemocných s PAH v monoterapii nebo v kombinaci s bosentanem funkční zdatnost, kvalitu života a prodlužuje dobu do klinického zhoršení.²⁶ K hlavním nežádoucím účinkům tadalafilu patří flush, bolesti hlavy a bolesti svalů. Tadalafil je pro léčbu PAH ve funkční třídě NYHA II a III registrován v dávce 40 mg jednou denně.

Kombinační farmakoterapie

Je obecně známou skutečností, že monoterapie PAH nevede u řady nemocných k takové dlouhodobé kontrole onemocnění, za kterou považujeme dosažení funkční třídy NYHA I a II, vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí > 400 m (lépe > 500 m) a kompenzaci pravostranného srdečního selhání (viz *tabulku 5*). Kombinační léčba umožňuje postihnout více patogenetických mechanismů, které se podílejí na rozvoji onemocnění. Je proto logickou strategií v případě nedostatečného účinku monoterapie. Otevřenou však zůstává otázka volby kombinačních schémat a jejich načasování.²⁷

3.3.4 Nefarmakologické metody léčby PAH

Atriální septostomie je intervenční metoda spočívající ve vytvoření umělé komunikace na úrovni síní se vznikem pravolevého zkratu. Cílem intervence je zvýšení srdečního výdeje za cenu systémové desaturace. V zemích s dostupnou farmakoterapií je atriální septostomie indikována jako paliativní metoda, případně jako most k transplantaci u nemocných s refrakterním pravostranným srdečním selháním a synkopami při maximální specifické farmakoterapii. V zemích, kde specifická léčba PAH není k dispozici, je atriální septostomie často jedinou možnou terapeutickou intervencí. Saturace by neměla po výkonu klesnout o více než 10 % vstupních hodnot. Vytvoření septostomie o průměru kolem 8 mm zvýší většinou dostatečně srdeční výdej o 20–25 %. Výkon by neměl být indikován při tlaku v pravé síni > 20 mm Hg a při saturaci < 80 %.

Transplantace plic představuje účinnou léčbu u nemocných v terminálním stadiu PAH po vyčerpání všech ostatních dostupných léčebných možností. Většina center indikuje bilaterální sekvenční transplantaci plic. Transplantace srdce a plic je indikována téměř výlučně u komplexních vrozených srdečních vad. V případě jednoduchých srdečních vad s plicní arteriální hypertenzí se indikuje korekce vady a transplantace plic současně.²⁸

Nemocní ve funkčním stadiu NYHA IV mají být zařazeni na čekací listinu k transplantaci plic ihned po stanovení diagnózy a mohou být vyřazeni při zlepšení do funkčního stadia NYHA II. Nemocní ve funkčním stadiu NYHA III jsou indikováni k transplantaci, pokud ani kombinační léčba PAH nevede k výraznějšímu zlepšení. Za hemodynamická kritéria pro indikaci k transplantaci plic se považuje tlak v pravé síni > 15 mm Hg a srdeční index < 2 l/min/m².

Jednoroční přežití po transplantaci plic pro PAH se pohybuje v rozmezí 66–75 %, pětileté přežití kolem 45–50 %.

3.3.5 Strategie léčby PAH (obrázek 2, tabulka 8)

- Před zahájením léčby PAH je nezbytné pečlivé vyšetření nemocného ve specializovaném centru včetně invazivního hemodynamického vyšetření s testováním akutní vasoreaktivity.
- Nemocní se zachovanou vasoreaktivitou jsou indikováni k léčbě vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů za pečlivého monitorování účinku (I-C).
- Antikoagulační léčba je indikována především u idiopatické, hereditární PAH a u PAH asociované s abúzem anorektik, dále při intravenózní léčbě prostanoidy (IIa-C).

Tabulka 8 Kategorizace doporučení a úrovně důkazů

Třída doporučení

- I Jednoznačný důkaz anebo jednoznačné stanovisko
- II Nejednoznačný důkaz anebo nejednoznačné stanovisko
- III Negativní stanovisko

Úroveň důkazů

- A Data z více randomizovaných studií nebo metaanalýz
- B Data z jedné randomizované klinické studie nebo z velkých nerandomizovaných studií
- C Konsensus expertů anebo data z malých studií, z retrospektivních studií nebo registrů

- U nemocných bez vasodilatační rezervy je indikována specifická farmakoterapie, jejíž indikace vyžaduje individualizovaný přístup.
- Ke stanovení individuální léčebné strategie je nezbytná stratifikace pacienta (viz *tabulku 5*).
- U symptomatických nemocných má být léčba zahájena bezprostředně po stanovení diagnózy. Cílem je u pacientů ve funkční třídě NYHA II zabránit progresi onemocnění, u nemocných ve funkční třídě NYHA III a IV dosáhnout zlepšení.
- U nemocných ve funkčním stadiu NYHA II je indikován ambrisentan (I-A), bosentan (I-A) a sildenafil (I-A), tadalafil (I-B).
- U nemocných ve funkčním stadiu NYHA III je indikována perorální léčba: ambrisentanem (I-A), bosentanem (I-A), sildenafilem (I-A), tadalafillem (I-B) nebo inhalačním iloprostem (I-A). U nemocných s pokročilou NYHA III je indikována léčba parenterálními prostanoidy: treprostinilem (I-B), epoprostenolem (I-A), případně kombinační léčba (IIa-B).
- U nemocných ve funkčním stadiu NYHA IV je lékem volby epoprostenol (I-A), případně kombinační léčba (IIa-B).
- Při selhání farmakoterapie je indikována atriální septostomie (I-C) a transplantace plic (I-C).

Obrázek 2 Terapeutický algoritmus u plicní arteriální hypertenze

4 Plicní venookluzivní nemoc a plicní kapilární hemangiomatóza

Plicní venookluzivní nemoc a plicní kapilární hemangiomatóza jsou vyčleněny ze skupiny PAH pro svoji odlišnou patofyziologii a léčbu. V histologickém obrazu jsou přítomny typické hypertenzní změny na cévách (hypertrofie medie, fibróza intimy, plexiformní léze), ale zároveň i nálezy charakteristické pro postkapilární plicní hypertenzi (plicní edém, dilatace lymfatických cév). Klinický obraz je od PAH stěží odlišitelný. Výskyt je raritní. V literatuře je popsáno pouze několik set případů.

Pro pacienty s plicní venookluzivní nemocí je charakteristický výskyt hlubší hypoxemie a významnější redukce difúzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (DLCO), než bývá u pacientů s PAH. Klíčovou vyšetřovací metodou je HRCT, kde bývá nález ztlustění interlobulárních sept subpleurálně, denzity typu mléčného skla centrilobulárně a mediastinální lymfadenopatie.

Vasodilatační léčba a zejména léčba prostanoidy jsou u těchto nemocných zatíženy vysokým rizikem rozvoje plicního edému. Indikace atriální septostomie je většinou omezena hypoxemií. Léčbou volby je transplantace plic, k níž mají být nemocní indikováni ihned po stanovení diagnózy.

5 Plicní hypertenze při postižení levého srdce

Plicní hypertenze nezřídka provází onemocnění myokardu nebo chlopni levého srdce (postkapilární plicní hypertenze, plicní žilní hypertenze). Podíl tohoto typu plicní hypertenze mezi pacienty s nevysvětlenou plicní hypertenzí je vysoký a stoupá s věkem. Celkově jde o nejčastější chronickou plicní hypertenzi v populaci. U pacientů se systolickou dysfunkcí levé srdeční komory a také u pacientů s diastolickou dysfunkcí levé srdeční komory bývá plicní hypertenze přítomna až u 70 % nemocných. U kandidátů transplantace srdce má určitý stupeň plicní hypertenze většina nemocných. Plicní hypertenze u srdečních onemocnění je typicky postkapilární. Tlak v zaklínění a tlak v plicnici stoupá v počátečních stádiích onemocnění lineárně. Později však u některých nemocných dochází k nelineárnímu nárůstu tlaku v plicnici, především v důsledku vasokonstrikce a remodelace plicních cév, zvyšuje se také transpulmonální gradient. Stav se označuje jako **smíšená plicní hypertenze**. Naopak tlak v zaklínění u nemocných s diastolickým srdečním selháním léčených diuretiky nemusí být v klidu zvýšen.

Přítomnost plicní hypertenze u jednostranného srdečního selhání značně nepříznivě ovlivňuje prognózu. Mortalita těchto pacientů je až třikrát vyšší než mortalita nemocných bez plicní hypertenze.²⁹

U plicní hypertenze při onemocnění levého srdce bývá zvětšený objem levé síně ($> 40 \text{ ml/m}^2$). **K rizikovým faktorům** patří diastolického srdečního selhání patří věk nad 65 let, přítomnost arteriální hypertenze, fibrilace síní, diabetu, obezity, anamnéza přechodné plicní kongesce na snímku hrudníku a symptomatická odpověď na diuretickou léčbu.

U nemocných s plicní žilní hypertenzí je základem **léčby** dobrá kontrola systémové arteriální hypertenze, dále adekvátní léčba základního onemocnění levého srdce (diuretika, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, beta-blokátory, inhibitory fosfodiesterázy, digitalis, korekce významné chlopenní vady). I při normalizaci plicních tlaků levé komory však u řady nemocných plicní hypertenze přetrvává. Jde zejména o pacienty s plicní hypertenzí, jejíž závažnost neodpovídá základnímu onemocnění (tlak v zaklínění $< 22 \text{ mm Hg}$, střední tlak v plicnici $> 35\text{--}40 \text{ mm Hg}$, transpulmonální gradient $> 18\text{--}20 \text{ mm Hg}$). Jako logická se pak nabízí otázka specifické léčby podobně jako u PAH.

Specifická vasodilatační léčba antagonisty receptorů pro endotelin a prostanoidy u nemocných s plicní žilní hypertenzí byla dosud zkoušena neúspěšně. Příčinou je zřejmě zlepšení žilního návratu a zvýšení srdečního výdeje při terapii. To může vést k dalšímu nárůstu jednostranných plicních tlaků a k selhání levé komory.

V poslední době však existují sdělení o příznivém účinku sildenafilu na redukci plicní cévní rezistence, zejména u kandidátů transplantace srdce. Přetrvávající vyšší plicní cévní rezistence na vrcholu vasodilatačního testu je totiž zásadní překážkou transplantace srdce.³⁰

U nemocných rezistentních k farmakoterapii a nevhodných k resynchronizační terapii lze indikovat **mechanické srdeční podpory**, které slouží ke zvládnutí akutního zhoršení nebo jako most k transplantaci. Zlepšení symptomů je u těchto nemocných provázáno poklesem tlaku v plicnici.³¹

Pokles plicní cévní rezistence po **transplantaci srdce** závisí na její závažnosti před výkonem.

6 Plicní hypertenze u respiračních onemocnění

Plicní hypertenze u respiračních onemocnění je druhou nejčastější plicní hypertenzí po plicní hypertenzí při postižení levého srdce. Typicky jde o prekapilární plicní hypertenzi, která je u většiny pacientů lehká, ale její přítomnost je závažným negativním prediktorem prognózy. Těžší plicní hypertenze (střední tlak v plicnici $> 35 \text{ mm Hg}$) se u respiračních onemocnění vyskytuje spíše vzácně, maximálně u několika procent nemocných. Např. v populaci pacientů léčených dlouhodobou domácí oxygenoterapií je takových nemocných asi 1 %. Příčinou této těžší plicní hypertenze může být jiná koincidující klinická jednotka charakteristická syndromem plicní hypertenze (např. CTEPH, spánková apnoe), která může být sama o sobě dobře terapeuticky ovlivnitelná. Proto by nemocní s respiračním onemocněním a se středním tlakem v plicnici $> 35 \text{ mm Hg}$ měli být rovněž vyšetřeni ve specializovaném centru.

Chronická obstrukční plicní nemoc je v 8–10 % komplikována plicní hypertenzí, většinou lehkou. Terapie předpokládá adekvátní léčbu základního onemocnění. Kyslík je jediné dostupné vasodilatans selektivní pro plicní oběh. Dlouhodobá oxygenoterapie (minimálně 14–16 hodin) brání progresi plicní hypertenze a zejména zlepšuje prognózu.³² Vzhledem k tomu, že plicní hypertenze je u respiračních onemocnění většinou mírná, hemodynamické změny zřejmě nejsou hlavní příčinou zlepšení prognózy. Oxygenoterapie především zlepšuje oxygenaci tkání, snad také příznivě ovlivňuje remodelaci plicních cév. Léčba kyslíkem rovněž způsobuje pokles hematokritu a v důsledku zlepšení reologických vlastností krve pokles cévní rezistence a zlepšení funkce pravé komory. Venepunkce vede ke zlepšení hemodynamiky a ke krátkodobému zlepšení tolerance zátěže. Indikována je u nemocných s hematokritem > 55 , cílem je dosažení hematokritu kolem 50. Účinek specifické vasodilatační terapie není přesvědčivě doložen. Transplantace jedné plíce nebo transplantace obou plic je indikována u nemocných v terminálním stadiu plicních onemocnění. Již transplantace jedné plíce může normalizovat hemodynamické poměry. Jednoleté přežití se pohybuje kolem 60 %, pětileté přežití kolem 40 %.

Někteří pacienti s emfyzémem mohou profitovat z volum redukční plicní resekce. Nemocní s významnější plicní hypertenzí (střední tlak v plicnici $> 35 \text{ mm Hg}$) však nejsou vhodnými kandidáty. Existují rozporuplné údaje o vlivu tohoto výkonu na plicní hemodynamiku. U nemocných s preexistující plicní hypertenzí dochází pooperačně často k nárůstu tlaku v plicnici. Spíše ojedinělé jsou údaje o významnějším zlepšení funkce pravé komory po výkonu.

Intersticiální plicní procesy jsou relativně častou příčinou plicní hypertenze, 60–70 % pacientů má v terminálním stadiu své nemoci známky plicní hypertenze, která je typicky lehká. Její léčba je obtížná, i při adekvátní terapii základního onemocnění perzistuje, nezřídka progreduje a vede k selhání pravého srdce. Vedle dlouhodobé domácí oxygenoterapie přichází v úvahu také transplantace plic. Účinek specifické vasodilatační terapie není prokázán.

Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) je charakterizován mnohočetnými apnoickými pauzami, epizodami hlasitého chrápání a nadměrnou denní spavostí. Plicní hypertenzi má asi 12 % pacientů s OSA. Nejčastěji bývá mírná a léčbu nevyžaduje.³³ Její přítomnost je však dokladem manifestace dalších komplikací OSA (arteriální hypertenze, poruchy srdečního rytmu, ischemie myokardu), a tedy nutnosti jeho léčby (režimová opatření, léčba kontinuálním přetlakem, chirurgická léčba).

7 Chronická tromboembolická plicní hypertenze

7.1 Patofyziologie, epidemiologie a prognóza

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) souvisí s akutní plicní embolií. Její vznik však nelze vysvětlit pouze obliterací plicních cév organizovanými nerekanalizovanými tromby, které u většiny pacientů uzavírají více než 40 % plicních cév.^{34,35} Akutní plicní embolie hraje zřejmě úlohu spouštěče kaskády dějů zahrnující remodelaci plicních cév a sekundární trombózy *in situ*, které mohou ústít v rozvoj CTEPH. Je velmi pravděpodobné, že podobně jako u PAH existuje genetická dispozice pro vznik CTEPH, kterou zatím neznáme. Také ostatní molekulární mechanismy podílející se na rozvoji CTEPH jsou pravděpodobně velmi podobné jako u ostatních typů těžké chronické plicní hypertenze. Tyto úvahy otevírají možnost podobného terapeutického přístupu u PAH a některých nemocných s CTEPH. Anamnéza plicní embolie je nemá až u 50 % nemocných s CTEPH.

Výskyt CTEPH není přesně znám. Jednou z příčin je jistě vztah CTEPH k akutní plicní embolii, jejíž výskyt v populaci rovněž přesně neznáme. Proti tradovaným odhadům, že k rozvoji CTEPH dojde u 0,1–0,5 % nemocných, kteří přežijí epizodu akutní plicní embolie, se ukazuje, že výskyt CTEPH bude pravděpodobně vyšší, nejspíše kolem 2–4 %.³⁶

K **rizikovým faktorům** vzniku CTEPH patří vyšší koncentrace antifosfolipidových protilátek, přítomnost lupus antikoagulans, opakované příhody plicní embolie, neznámý zdroj plicní embolie, rozsáhlejší perfuzní defekty, anamnéza maligního onemocnění, hypotyreóza, infekce kardiostimulační soustavy, přítomnost ventrikulární spojky pro léčbu hydrocefalu, chronické záněty (osteomyelitida, nespecifické střevní záněty) a splenektomie.³⁷

Klíčovým prediktorem prognózy CTEPH je závažnost plicní hypertenze. Zřetelně horší prognózu mají nemocní se středním tlakem v plicnici > 30 mm Hg a zejména ti, kteří mají známky pravostranného srdečního selhání. Ve skupině se středním tlakem v plicnici > 50 mm Hg je dvouleté přežití kolem 20 %.³⁸

7.2 Diagnostika

U nemocných s podezřením na plicní hypertenzi používáme jako základní vyšetření k její detekci echokardiografii s dopplerovským vyšetřením. Pokud zjišťujeme při akutní plicní embolii systolický tlak v plicnici > 50 mm Hg, velmi pravděpodobně již jde o CTEPH. K odhalení rizika rozvoje CTEPH by měli být echokardiograficky vyšetřeni všichni pacienti asi šest týdnů po epizodě akutní plicní embolie a pak zejména ti, u nichž dojde

během dalšího období k manifestaci symptomů podezřelých z plicní hypertenze.

V případě přítomnosti echokardiografických známek plicní hypertenze, pokud není nález vysvětlitelný srdečním nebo plicním onemocněním, indikujeme ventilační a perfuzní scintigrafii plic. Normální perfuzní scintigrafie prakticky vylučuje CTEPH. Pokud je scintigrafické vyšetření nedignostické nebo prokazuje vícečetné oboustranné segmentární, případně subsegmentární defekty, je indikována CT angiografie. V případě nálezu vysoce podezřelého z CTEPH je nezbytné kontaktovat centrum, které se zabývá léčbou tohoto onemocnění a zvážit další diagnostický postup. Většina expertních center považuje za ideální provedení vlastního angiografického vyšetření, pokud se jeví jako pravděpodobná možnost chirurgické léčby CTEPH. Invazivní vyšetření zahrnuje pak vedle angiografie plicnice rovněž hemodynamické vyšetření a koronární angiografii (obrázek 3).

7.3 Léčba CTEPH (obrázek 4, viz tabulku 8)

- › Po stanovení diagnózy CTEPH je indikována chronická anti-koagulační léčba s cílovým INR 2,5–3 (I-C). Někdy při léčbě dochází ke zlepšení hemodynamiky a funkční zdatnosti.
- › Asymptomatické nebo oligosymptomatické nemocné s přetrvávající lehkou plicní hypertenzí a normální funkcí pravé komory je nutno pravidelně echokardiograficky monitorovat.
- › Pokud po tříměsíční antikoagulační léčbě přetrvává významnější plicní hypertenze, je nezbytné definitivní vyšetření se zvážením vhodné léčebné strategie. Při úvahách o kauzální léčbě CTEPH je zcela zásadní průkaz lokalizace obstrukce plicního cévního řečiště.
- › Endarterektomie plicnice (PEA) je metodou volby v léčbě CTEPH. Operativa je celosvětově soustředěna do několika multidisciplinárních center, včetně jednoho centra v České republice. Indikováni jsou symptomatictí nemocní (zejména ve stadiu NYHA III a IV) s chirurgicky dosažitelnou trombo-

Obrázek 3 Diagnostický algoritmus u chronické tromboembolické plicní hypertenze

Obrázek 4 Terapeutický algoritmus u chronické tromboembolické plicní hypertenze

tickou obstrukcí plicních cév, plicní cévní rezistencí > 4 W.j., bez závažných přidružených onemocnění (I-C).³⁹ V případě hraniční hemodynamické stability lze PEA indikovat okamžitě i bez tříměsíční antikoagulační přípravy. Po výkonu je nutná doživotní antikoagulace (I-C). Akceptovatelná mortalita PEA je do 10 %. Riziko výkonu zvyšuje splenektomie, ventrikuloatriální spojky pro léčbu hydrocefalu, plicní cévní rezistence > 12 W.j. Po operaci je nutno sledovat nemocného alespoň 12 měsíců v operujícím centru, neboť maximální účinek PEA lze očekávat zhruba do šesti měsíců od výkonu.

- › U nemocných nevhodných k chirurgické intervenci z důvodu periferního postižení nebo významných přidružených onemocnění je indikována doživotní antikoagulační léčba (I-C).³
- › Účinek specifické farmakoterapie je naprosto nesrovnatelný s účinkem chirurgické léčby pomocí PEA a není dosud podložen přesvědčivými daty z randomizovaných klinických studií.⁴⁰ Indikací může být kontraindikace PEA pro periferní postižení, přítomnost významných přidružených chorob, přítomnost reziduální plicní hypertenze po PEA (IIB-C).
- › Transplantace plic může představovat řešení pro nemocné po neúspěšné PEA nebo refrakterní k farmakoterapii, případně pro pacienty, pro něž PEA není vhodná. Dlouhodobé přežívání po transplantaci je podstatně horší než po PEA.
- › Balonková angioplastika není alternativou PEA a je stále spíše experimentální metodou.
- › Implantace kaválních filtrů má být přísně individualizována a je opodstatněná především u pacientů s očekávanou komplikovanou titrací antikoagulační léčby

8 Plicní hypertenze u vrozených srdečních vad

8.1 Epidemiologie

Plicní hypertenze (definovaná středním tlakem v plicnici > 25 mm Hg) se vyskytuje v současné neselektované populaci

dospělých s vrozenou srdeční vadou (VSV) asi v 5–10 %, ^{41,42} v minulosti byla častější (tabulka 9).⁴³

Eisenmengerův syndrom (definice viz níže) se v současné populaci všech dospělých s VSV vyskytuje v 1,1–4 % případů.^{41,44} V minulosti byl Eisenmengerův syndrom častější,⁴⁵ jeho výskyt klesá se zlepšenou diagnostikou a léčbou VSV v novorozeneckém období. U dětí je Eisenmengerův syndrom v dnešní době již velmi vzácný.

8.2 Klinicko-patofyziologická klasifikace plicní hypertenze u vrozených srdečních vad

1. Hyperkinetická plicní hypertenze: Zvýšený tlak v plicnici odpovídá vysokému průtoku plicním řečištěm u levoprávních zkratů, plicní cévní rezistence (PVR) je normální nebo jen mírně zvýšená. U mladších pacientů bývá PVR normální a plicní hypertenze bývá lehká. U starších pacientů s významným levoprávním zkratem bývá již PVR mírně zvýšena (obvykle do 4–5 W.j.) a plicní hypertenze může být těžká. Pokud však převažuje levoprávní zkrat s vysokým plicním průtokem (poměr plicního a systémového průtoku $[Q_p/Q_s] > 1,5$), nejde o Eisenmengerův syndrom. Plicní hypertenze je úplně nebo částečně reverzibilní po korekci vady. Typicky se vyskytuje u defektů síňového septa typu II (ASD-II), u většiny inkompletních defektů atrioventrikulárního septa (AVSD) a u některých defektů komorového septa (VSD) nebo otevřených tepenných duček (DAP). Může jít i o kombinaci zkratových vad.

2. Eisenmengerův syndrom představuje extrémní formu plicní cévní choroby s těžkou ireverzibilní PAH, která vzniká u některých zkratových vad, není-li velký zkrat uzavřen do jednoho roku věku, nejčastěji u VSD, DAP, kompletního defektu atrioventrikulárního septa (AVSD) a u některých komplexních vrozených srdečních vad bez restrikce plicního průtoku. U Eisenmengerova syndromu bývá tlak v plicnici > 90 % systémového tlaku, plicní cévní rezistence je vysoká (obvykle > 7 W.j.) a plicní průtok není významně zvýšen oproti systémovému, $Q_p/Q_s < 1,5 : 1$. Zkrat je bidirekční, u otevřené tepenné dučky může být pouze pravolevý při suprasystémovém tlaku v plicnici. Pacienti s Eisenmengerovým syndromem mají cyanózu a jsou kontraindikováni ke korekci vady. Prognóza pacientů s Eisenmengerovým syndromem je horší než u běžné populace i než u jiných VSV, avšak je významně lepší než u idiopatické PAH. Padesáti let věku se dožívá 55 % pacientů s Eisenmengerovým syndromem.⁴⁶ Od Eisenmengerova syndromu je nutno odlišit pacienty s cyanózou při zkratové vadě a stenóze plicnice, kteří jsou operabilní.

3. Pozdní pooperační PAH: Je-li zkratová vada uzavřena příliš pozdě, v době, kdy již došlo k remodelaci plicního cévního řečiště, může plicní hypertenze přetrvávat i po uzavření zkratu, vzácně může i progredovat. Hemodynamika se podobá idiopatické PAH, pacienti nemají cyanózu. Nejčastěji se vyskytuje u pozdního uzavření defektu komorového septa nebo u komplexních VSV. Je nutno vyloučit současnou postkapilární plicní hypertenzi.

4. Těžká PAH u malých defektů: Vzácně se setkáme s hemodynamicky nevýznamnou zkratovou vadou, např. malým ASD-II s těžkou ireverzibilní PAH. Může jít o koincidenci s PAH. Zkrat není indikován k uzavření.

5. Postkapilární a smíšená plicní hypertenze: Plicní hypertenze vzniká následkem vrozených vad levého srdce nebo aorty se zvýšeným tlakem v levé síni. V některých případech těžké a dlouhotrvající postkapilární plicní hypertenze může dojít k vazokonstrikci nebo i remodelaci plicního arteriálního řečiště s disproporcionální (reaktivní, smíšenou postkapilární a prekapilární) plicní hypertenzí. Můžeme se s ní setkat

Tabulka 9 Výskyt plicní hypertenze a Eisenmengerova syndromu u dospělých s vrozenou srdeční vadou

	Výskyt Eisenmengerova syndromu	Poznámky
Jednoduché zkratové vady		
Defekt síňového septa typu II	Málo častý, 0,7–1,7 %	Může jít o koincidenci IPAH s ASD. Po 50. roce věku u neuzavřených velkých ASD-II je častá mírná až střední PH, většinou reverzibilní.
Defekt síňového septa typu sinus venosus	Častější než u ASD-II, 3 %	Výskyt zvýšené PVR i PH byl u sinus venosus defektů třikrát častější než u ASD-II.
Inkompletní defekt atrioventrikulárního septa	Méně častý	K PH přispívá nejen LP zkrat, ale i postkapilární složka PH u významné mitrální regurgitace.
Defekt komorového septa	Častý u velkých neuzavřených VSD	Ke vzniku Eisenmengerova syndromu dochází asi u třetiny velkých VSD, nejsou-li uzavřeny do jednoho roku věku a není-li současně přítomna pulmonální stenóza.
Otevřená tepenná dučeť	Častý u velkých neuzavřených dučeť	Cyanóza je přítomna pouze v dolní polovině těla.
Komplexní vady		
Kompletní AVSD	Častý	Častý Eisenmengerův syndrom, není-li operace brzy po narození a není-li současně přítomna pulmonální stenóza.
Transpozice velkých tepen	Častá PH bez operace	Rychlý vzestup PVR bez operace TGA v novorozeneckém věku.
Fallotova tetralogie	Není	PH se u TOF nevyskytuje díky omezenému plicnímu průtoku. PH může být po centrálních spojkových operacích nebo při reziduálním velkém VSD po korekci TOF.
Společná komora	Častý, není-li přítomna pulmonální stenóza	
Fontanovská cirkulace (TOF)	0	Cirkulace je kriticky závislá na nízkém tlaku v plicním řečišti s normální PVR.

ASD – defekt síňového septa, AVSD – kompletní defekt atrioventrikulárního septa, IPAH – idiopatická plicní arteriální hypertenze, LP – levoprávní, PH – plicní hypertenze, PVR – plicní vaskulární rezistence, TGA – transpozice velkých tepen, TOF – Fallotova tetralogie, VSD – defekt komorového septa

u některých koarktací aorty, těžkých neléčených aortálních vad, vrozené mitrální stenózy, vzácně u těžké mitrální regurgitace nebo jejich kombinací, např. u koarktace aorty s aortální stenózou. Plicní hypertenze je většinou reverzibilní po chirurgickém odstranění její příčiny. Postkapilární plicní hypertenze se může kombinovat i se zkratovými vadami s prekapilární plicní hypertenzí (např. ASD s mitrální regurgitací, VSD s aortální stenózou aj.).

8.3 Diagnostika plicní hypertenze u vrozených srdečních vad

Kromě určení tlaků v plicním řečišti je velmi důležitá přesná kvantifikace plicního průtoku a levoprávního i pravolevého zkratu.

Echokardiografie

- Zvýšený gradient na trikuspidální regurgitaci (systolický/střední gradient > 36/25 mm Hg) nemusí znamenat pouze plicní hypertenzi, ale i obstrukci výtokového traktu pravé komory nebo jejich kombinaci. Tyto stavy je nutno spolehlivě rozlišit, často je nutná katetrizace.
- Zvýšený end-diastolický gradient na pulmonální regurgitaci (> 10 mm Hg) nás může upozornit na zvýšený diastolický tlak v plicnici i u pacientů bez trikuspidální regurgitace.
- Gradient na defektu komorového septa (VSD) lze odečíst od systolického arteriálního tlaku a získáme odhad systolického tlaku v pravé komoře, tato metoda však nemusí být spolehlivá při podhodnocení gradientu na VSD.
- S větší či menší mírou přesnosti lze určit Qp/Qs a verifikovat pravolevý zkrat.

Pravostranná srdeční katetrizace je indikována před operací vrozené srdeční vady při podezření na plicní hypertenzi, k odlišení plicní hypertenze a obstrukce výtokového traktu pravé

komory a k verifikaci ireverzibilní plicní hypertenze, nevhodné k operaci. U těžké plicní hypertenze lze provést testování vasodilatační rezervy. Plicní průtok a velikost zkratu jsou hodnoceny Fickovou metodou oxymetricky při měření spotřeby kyslíku.

Magnetická rezonance: Kromě morfologie VSV a zhodnocení funkce pravé komory upřesní i plicní průtok, důležitý pro správný výpočet plicní cévní rezistence, a velikost levoprávního zkratu.

First-pass radionuklidová kardiografie (Radionuklidová kardiografie prvního průchodu) kvantifikuje levoprávní zkrat.

8.4 Léčba

Chirurgická nebo katetrizační léčba

- U zkratových vad s významným levoprávním zkratem a PVR do 5 W.j. je indikována chirurgická léčba (I-B).
- U pacientů se zkratovou vadou s významným levoprávním zkratem ($Q_p/Q_s > 1,5 : 1$) a $PVR > 5$ W.j., ale nižší než $\frac{2}{3}$ systémové cévní rezistence, lze zvážit, zda zvolíme chirurgické řešení, nebo katetrizační intervenci (II-B).
- Při otevřené tepenné dučeťi lze uvažovat o uzavěru i při PVR vyšší než $\frac{2}{3}$ systémové cévní rezistence, pokud stále převažuje levoprávní zkrat ($Q_p/Q_s > 1,5 : 1$) (IIa-C).
- Eisenmengerův syndrom je kontraindikován k chirurgickému řešení (III).
- Prevencí vzniku plicní hypertenze a Eisenmengerova syndromu je včasná kardiokirurgická léčba významných zkratových a komplexních VSV brzy po narození.

Specifická vasodilatační léčba

- Specifická vasodilatační léčba u vrozených srdečních vad může být prováděna pouze ve specializovaném centru (I-C).
- U Eisenmengerova syndromu ve funkční třídě NYHA III je indikován bosentan (I-B) i jiné inhibitory endotelinových

receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5 (sildenafil) nebo prostanoidy (IIa-C).^{46,47}

- › U Eisenmengerova syndromu lze použít kombinaci specifické vasodilatační léčby (IIb-C).
- › U Eisenmengerova syndromu není indikováno použití kalciových blokátorů (III).

Transplantační léčba

K transplantaci srdce a plic nebo k transplantaci plic s korekcí vady jsou indikováni inoperabilní pacienti s těžkou plicní hypertenzí a zhoršením funkčního stavu i při specifické plicní vasodilatační léčbě, s opakovaným srdečním selháním, synkopami a jinými známkami špatné prognózy. Pětileté přežití po transplantaci srdce a plic se pohybuje mezi 30–69 %.^{48,49}

Obecná opatření u Eisenmengerova syndromu^{46,50}

- › Vyvarovat se těhotenství (I-B).
- › Vyvarovat se dehydratace (I-C).
- › Vyvarovat se nadměrné zátěže, zvláště izometrické, lze povolit jen lehkou fyzickou aktivitu dle vlastní tolerance (I-C).
- › Vyvarovat se nadměrné tepelné zátěže, horké lázně, sauny (I-C).
- › Vyvarovat se pobytu ve vysokých nadmořských výškách, nad 2 000 m n. m. (I-C).
- › Vyvarovat se sideropenie a neindikovaných venepunkcí (I-B), venepunkce nejsou u Eisenmengerova syndromu indikovány paušálně ani u vysokého hematokritu, pouze při známkách hyperviskózního syndromu.
- › U cyanotických vrozených srdečních vad je zvýšené riziko infekční endokarditidy a paradoxní embolizace.

Každý dospělý s vrozenou srdeční vadou by měl mít svého kardiologa v místě bydliště. Při podezření na plicní hypertenzi by měl být pacient důkladně vyšetřen v Centru pro vrozené srdeční vady v dospělosti, kde je také navržen léčebný postup, ať již jde o léčbu konzervativní, antiarytmickou, specifickou vasodilatační, konvenční kardiokirurgickou nebo transplantační. Specifická vasodilatační léčba se provádí ve spolupráci s Centrem pro léčbu plicní hypertenze, k transplantaci jsou pacienti odesíláni do transplantačních center.

9 Organizace péče o nemocné s chronickou plicní hypertenzí

Chronická plicní hypertenze jako syndrom komplikující řadu onemocnění se jistě nevyskytuje vzácně. Naopak některé specificky léčitelné formy plicní hypertenze (zejména PAH) tvoří podskupinu chronické plicní hypertenze, která splňuje kritéria EU jako vzácného onemocnění (výskyt v populaci je menší než pět případů na 10 000 obyvatel).

V České republice dosud neexistuje jednotná koncepce pro vzácná onemocnění. Byla však vytvořena Národní strategie pro vzácná onemocnění na léta 2010–2020, která byla schválena vládou ČR v červnu 2010 a vychází z doporučení Rady Evropské unie, která se týká vzácných onemocnění. Za klíčové jsou považovány centralizace péče o nemocné se vzácnými onemocněními, vypracování doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu a mezioborová spolupráce v diagnostice a léčbě.

K základním parametrům u center pro plicní hypertenzi patří:

- › interdisciplinární tým s úzkou návazností na komplementární centra (centra pro chirurgickou léčbu CTEPH, transplantační centra);
- › sledování alespoň 50 pacientů s PAH nebo CTEPH;
- › stanovení alespoň dvou nových diagnóz PAH nebo CTEPH měsíčně;
- › provedení alespoň 20 vasodilatačních testů ročně.

Péče o pacienty s PAH je v České republice soustředěna do center při II. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze a na Klinice kardiologie IKEM v Praze.

Péče o pacienty s CTEPH je v České republice koncentrována do Kardiocentra Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze.

Péče o nemocné ve specializovaných centrech v České republice většinou navazuje na vyšetření nemocného na některém z pracovišť tzv. echokardiografické sítě. Jde o více než 40 echokardiografických laboratoří v ČR, které se více věnují diagnostice plicní hypertenze.

Oponenti

Michael Aschermann¹, Vojtěch Melenovský²

¹ II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, ² Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Literatura

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30:2493–2537.
2. Riedel M. Klasifikace a nomenklatura plicní hypertenze. Kap Kardiol 2002;4:46–49.
3. Daniels LB, Krummen DE, Blanchard DG. Echocardiography in pulmonary vascular disease. Cardiol Clin 2004;22:383–399.
4. Neumann RD, Sostman HD, Gottschalk A. Current status of ventilation-perfusion imaging. Semin Nucl Med 1980;X:198–237.
5. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nucl Med 2007;48:680–684.
6. McKie SJ, Hardwick DJ, Reid JH, et al. Features of cardiac disease demonstrated on CT pulmonary angiography. Clin Radiol 2005;60:31–38.
7. Pitton MB, Duber C, Mayer E, et al. Hemodynamic effects of nonionic contrast bolus injection and oxygen inhalation during pulmonary angiography in patients with chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 1996;94:2485–2491.
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France. Results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023–1030.
9. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31–32. Nat Genet 1997;15:277–280.
10. Simonneau G, Fartoukh M, Sitbon O, et al. Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramines derivatives. Chest 1998;114(Suppl. 3):195S–199S.
11. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. Ann Rheum Dis 2003;62:1088–1093.
12. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115:343–349.
13. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension and the importance of thrombosis. Circulation 1984;70:580–587.
14. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005;111:3105–3111.
15. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996;334:296–301.
16. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized controlled trial. Ann Intern Med 2000;132:425–434.

17. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–804.
18. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329.
19. Barst RJ, McGoon MD, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119–2125.
20. Channick R, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123.
21. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
22. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper MM, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100.
23. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2049–2056.
24. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010–3019.
25. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148–2157.
26. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–2903.
27. Benza RL, Park MH, Keogh A, et al. Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:437–446.
28. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54 (1 Suppl.):S67–S77.
29. Ghio S, Gavvazi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183–188.
30. Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, et al. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: to transplant or not to transplant. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1770–1773.
31. Zimpfer D, Zrunek P, Sander S, et al. Post-transplant survival after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:698–702.
32. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681–686.
33. Schäfer H, Hasper E, Ewig S, et al. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea: time course and associated factors. *Eur Respir J* 1998;12:679–684.
34. Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3: 571–576.
35. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011–2020.
36. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–2264.
37. Lang IM, Kerr K. Risk factors for CTEPH. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:568–570.
38. Riedel M, Staněk V, Widimský J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151–158.
39. Madani MM, Jamieson SW. Technical advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18:243–249.
40. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3: 594–600.
41. Popelová J, Černý Š. Plicní hypertenze u vrozených srdečních vad. *Cor Vasa* 2009;51:470–477.
42. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:1039–1050.
43. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects: results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* 1993;87(Suppl. 2):I38–I51.
44. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, et al. Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86:1111–1116.
45. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J* 1958;2:701–709, 755–762.
46. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915–2957.
47. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome. A multicenter, double blind, randomized, placebo controlled study (BREATHE-5). *Circulation* 2006;114:48–54.
48. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on expert consensus documents and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1573–1619.
49. Goerler H, Simon A, Gohrbandt B, et al. Heart-lung and lung transplantation in grown-up congenital heart disease: long-term single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:926–931.
50. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008;118: e714–e833.