

Koho a jak léčit pro plicní hypertenzi

doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.

II. interní klinika kardiologie a angiologie, Centrum pro plicní hypertenzi, Praha
Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta UK, Praha

Plicní hypertenze zahrnuje stavy charakterizované zvýšením středního tlaku v plicnici nad 25 mmHg. Nejčastěji se vyskytuje u onemocnění srdce nebo plic. Vzácněji je plicní hypertenze důsledkem primárního poškození plicních cév (zejména plicní arteriální hypertenze při poškození plicních arteriol a chronická tromboembolická plicní hypertenze související s nedostatečnou reperfuzí po akutní plicní embolii). V léčbě plicní hypertenze u srdečních onemocnění je klíčová především léčba základního srdečního onemocnění. Specifická vazodilatační léčba není u plicní hypertenze u srdečních a plicních onemocnění indikována. Léčbou volby u chronické tromboembolické plicní hypertenze je endarterektomie plicnice u pacientů s chirurgicky dosažitelnou trombotickou obstrukcí. V léčbě plicní arteriální hypertenze dominuje farmakoterapie. Nemocní s pozitivním vazodilatačním testem jsou indikováni k léčbě vysokými dávkami blokátů kalciových kanálů. V případě negativního testu je vedle chronické antikoagulační léčby indikována léčba prostanoidy, antagonisty endotelinových receptorů a inhibitory fosfodiesterázy 5.

Klíčová slova: plicní hypertenze, farmakoterapie, endarterektomie plicnice.

Whom and how to treat for pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension encompasses conditions in which mean pulmonary artery pressure exceeds 25 mm Hg. It most commonly occurs in heart and lung diseases. More rarely, pulmonary hypertension is a result of primary involvement of the pulmonary vessels (particularly pulmonary arterial hypertension with involvement of the pulmonary arterioles and chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated with inadequate reperfusion following acute pulmonary embolism). It is the treatment of the underlying heart disease that is crucial in the management of pulmonary hypertension in heart diseases. Specific vasodilation therapy is not indicated in pulmonary hypertension in heart and lung diseases. Pulmonary endarterectomy is the treatment of choice for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with a surgically accessible thrombotic obstruction. Pharmacotherapy is the mainstay of treatment for pulmonary arterial hypertension. Treatment with high doses of calcium channel blockers is indicated in patients with a positive vasodilation test. In the case of a negative test, treatment with prostanoids, endothelin receptor antagonists, and phosphodiesterase-5 inhibitors is indicated in addition to chronic anticoagulant therapy.

Key words: pulmonary hypertension, pharmacotherapy, pulmonary endarterectomy.

Med. praxi 2013; 10(10): 318–320

Úvod

Plicní hypertenze je syndrom hemodynamicky charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici nad 25 mmHg. Vzniká jako důsledek mnoha onemocnění srdce a plic nebo v souvislosti s poruchami regulace dýchání. 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). Prekapilární plicní hypertenze je hlavním důvodem vzniku izolované hypertrofie pravé komory srdeční, tzv. chronického cor pulmonale. Klinická klasifikace rozeznává šest kategorií plicní hypertenze: plicní arteriální hypertenzi (PAH), plicní hypertenzi při poškození venul a/nebo 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 (tabulka 1) (1). Klinické

jednotky v každé kategorii mají do jisté míry podobnou patogenezi, histologický obraz, kliniku a léčbu. Právě odlišný způsob léčby jednotlivých typů plicní hypertenze vysvětluje mimořádnou důležitost dobré diferenciální diagnostiky.

Klinický obraz a diagnostika chronické plicní hypertenze

Cílem diagnostiky plicní hypertenze je její průkaz nebo vyloučení, určení její etiologie a závažnosti. Pozdní diagnóza plicní hypertenze, zejména PAH a CTEPH, je i v zemích s bohatou tradicí péče o tyto nemocné stále smutnou realitou.

Syndrom plicní hypertenze se klinicky manifestuje nespecificky (především dušností a únavností). K dalším symptomům patří anginózní bolesti na hrudi, synkopy a presynkopy, chrapot, kašel a hemoptýza.

Ve fyzikálním nálezu 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 re-

gurgitace. V pokročilejších stádiích onemocnění je zvýšená náplň krčních žil a hmatná systolická pulzace v prekordiu a v epigastriu při hypertrofii pravé komory, bývají otoky a cyanóza.

Při podezření na plicní hypertenzi jako na možnou příčinu obtíží nemocného je nutno nejdříve plicní hypertenzi prokázat nebo vyloučit (echokardiograficky). V případě průkazu plicní hypertenze na echokardiografii je nutno nejdříve vyloučit její nejčastější příčiny: srdeční onemocnění při echokardiografii, plicní onemocnění spirometricky, lépe při celotělové pletysmografii. Pokud není plicní hypertenze vysvětlitelná srdečním nebo plicním onemocněním, měli by být nemocní směřováni do specializovaných center. Před odesláním nemocného je vhodné doplnit ventilačně-perfuzní scintigrafii plic k vyloučení nebo průkazu stavu po plicní embolii.

Léčba plicní hypertenze u srdečních onemocnění

Plicní hypertenze nezřídka provází onemocnění myokardu nebo chlopní levého srdce.

V populaci se jedná o nejčastější chronickou plicní hypertenzi. Plicní hypertenze u srdečních onemocnění je typicky postkapilární. Tlak v zaklínění a tlak v plicnici stoupá v počátečních stadiích onemocnění lineárně. Později však dochází u některých nemocných k nelineárnímu nárůstu tlaku v plicnici, především díky vazokonstrikci a remodelaci plicních cév, zvyšuje se také transpulmonální gradient. Stav se označuje jako smíšená plicní hypertenze.

Přítomnost plicní hypertenze u jednostranného srdečního selhání značně nepříznivě ovlivňuje prognózu. Mortalita těchto pacientů je až 3x vyšší než u nemocných bez plicní hypertenze.

V terapii je základem adekvátní léčba základního onemocnění levého srdce (diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, beta blokátory, inhibitory fosfodiesterázy, digitalis). 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. V takových případech se zkouší někdy specifická vazodilatační léčba např. sildenafilem, zejména u kandidátů transplantace srdce. Přetrvávající vyšší plicní cévní rezistence na vrcholu vazodilatačního testu je totiž zásadní překážkou transplantace (2). U nemocných s chronickým jednostranným srdečním selháním vede chronická léčba sildenafilem ke zlepšení funkční kapacity a klinického stavu (3). Nejedná se však o postup zatím obecně doporučený. I u pacientů s chronickým jednostranným srdečním selháním se ukazuje, že významnou roli v patofyziologii jejich plicní hypertenze může hrát aktivace Rho-kinázy a její inhibice může představovat určitou terapeutickou naději.

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. Vedou také k redukci tlaku v plicnici.

Léčba plicní hypertenze u plicních onemocnění

Plicní hypertenze představuje častou komplikaci plicních onemocnění. Přesto dosud nemáme žádná relevantní data, která by ukazovala na smysluplnost indikace specifické vazodilatační léčby u těchto pacientů. Určitou výjimkou mohou být pacienti s nepřiměřeně těžkou plicní hypertenzí (střední tlak v plicnici ≥ 40 mmHg), kde příčina plicní hypertenze nemusí být pouze v základním plicním onemocnění, ale i v jiném koincidujícím onemocnění (PAH, CTEPH, syn-

Tabulka 1. Klinická klasifikace chronické plicní hypertenze

1. Plicní arteriální hypertenze
1.1. Idiopatická
1.2. Hereditární (při mutaci v genu pro BMPR2, ALK1, endoglin s nebo bez hereditární hemoragické teleangiektázie)
1.3. Indukovaná abúzem drog a toxických látek
1.4. Asociovaná
■ se systémovými onemocněními pojiva
■ HIV infekci
■ Portální hypertenzí
■ Vrozenými srdečními vadami
■ Schistosomiasou
■ Chronickými hemolýzami
1'. Plicní venookluzivní nemoc a/nebo 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 a/nebo při hypoxemii
3.2. Intersticiální plicní procesy
3.3. Plicní onemocnění s kombinovanou ventilační poruchou
3.3. Obstrukční spánková apnoe
3.4. Chronická alveolární hypoventilace
3.5. Chronická výšková hypoxie
3.6. Vývojové abnormality
3.1. Chronická obstrukční plicní nemoc
4. Chronická tromboembolická plicní hypertenze
5. Plicní hypertenze z neznámých příčin a/nebo 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, Gaucheroova choroba, thyreopatie
5.4. Ostatní: nádorová obstrukce, fibrotizující mediastinitida, chronické renální selhání

drom obstrukční spánkové apnoe). V případě podezření, že koinciduje PAH, lze o specifické farmakoterapii uvažovat.

Efekt oxygenoterapie spočívá především ve zlepšení oxygenace tkání. U syndromu obstrukční spánkové apnoe (OSA) je přítomnost plicní hypertenze dokladem manifestace dalších komplikací OSA (arteriální hypertenze, poruchy srdečního rytmu, ischemie myokardu) a tedy nutnosti jeho léčby (režimová opatření, léčba kontinuálním přetlakem, chirurgická léčba). Při úspěšné léčbě přetlakem známky plicní hypertenze často ustoupí.

Léčba CTEPH

CTEPH je chronickým důsledkem akutní plicní embolie. Plicní embolie, někdy opakovaná, vede u některých nemocných k postupnému uzavírání plicního řečiště (4). Na rozvoji plicní hypertenze u CTEPH se však nepodílí pouze mechanická obstrukce plicních cév organizovanými tromby, ale také podobné remodelační změny jako u PAH. V léčebné strategii otvírá tato skutečnost vedle rekanalizace obliterací i prostor pro farmakoterapii ovlivňující rozvoj arteriopatíe.

Po stanovení diagnózy CTEPH je indikována dlouhodobá antikoagulační léčba warfarinem nebo nízkomolekulárním heparinem. Někdy při léčbě dochází ke zlepšení hemodynamiky a funkční zdatnosti. Pokud po tříměsíční antikoagulační léčbě přetrvává významnější plicní hypertenze, je nezbytné definitivní vyšetření s otázkou vhodné léčebné strategie.

Léčebnou metodou volby u CTEPH je v případě chirurgicky dostupné obstrukce plicních tepen endarterektomie plicnice (PEA) (5). Indikováni jsou symptomatictí nemocní (zejména ve stadiu NYHA III a IV) s plicní cévní rezistencí nad 4 WU (Woodovy jednotky). Po výkonu je nutná doživotní antikoagulace. Akceptovatelná mortalita PEA je do 10%.

U nemocných nevhodných k chirurgické intervenci kvůli perifernímu postižení nebo významným přidruženým onemocněním je indikována doživotní antikoagulační léčba.

Efekt specifické farmakoterapie je u CTEPH naprosto nesrovnatelný s efektem chirurgické léčby pomocí PEA. Prvním lékem, který prokázal účinnost u pacientů nevhodných k PEA nebo s významnou reziduální plicní hypertenzí

po operaci, je riociguat (stimulátor solubilní guanylylcyklázy) (6).

Transplantace plic může představovat řešení pro nemocné po neúspěšné PEA nebo refrakterní k farmakoterapii, popř. nevhodné k PEA. Dlouhodobé přežívání po transplantaci je podstatně horší než po PEA.

Balonková angioplastika není alternativou PEA a je stále spíše metodou experimentální.

Implantace kaválních filtrů má být přísně individualizovaná a je opodstatněná především u pacientů s očekávanou komplikovanou titrací antikoagulační léčby

Léčba PAH

PAH představuje nejméně častou skupinu plicní hypertenze. Současné možnosti její léčby lze rozdělit na léčbu podpůrnou (antikoagulace, léčba srdečního selhání, oxygenoterapie), léčbu specifickou (vazodilatační léčba blokátory kalciových kanálů, prostanoidy, antagonisty endotelinových receptorů a inhibitory fosfodiesterázy 5, výhledově rovněž stimulátory solubilní guanylylcyklázy) a léčbu nefarmakologickou (balonková atriální septostomie, transplantace plic) (7, 8).

Před zahájením léčby PAH je nezbytné pečlivě vyšetření nemocného ve specializovaném centru pro plicní hypertenzi včetně invazivního hemodynamického vyšetření s testováním akutní vazoreaktivitu. Nemocní se zachovalou vazoreaktivitou (5–10% nemocných) jsou indikováni k léčbě vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů za pečlivého monitorování efektu. Antikoagulační léčba

je indikována především u idiopatické, hereditární PAH a u PAH asociované s abúzem anorektik, dále při intravenózní léčbě prostanoidy.

U nemocných bez vazodilatační rezervy ve funkční třídě NYHA II je indikována léčba antagonisty endotelinových receptorů (bosentan, ambrisentan) nebo inhibitory fosfodiesterázy 5 (sildenafil, tadalafil).

U nemocných bez vazodilatační rezervy ve funkční třídě NYHA III je indikována léčba perorální: ambrisentan, bosentan, sildenafil, tadalafil nebo inhalační prostanoid iloprost. U nemocných s pokročilou NYHA III je indikována léčba parenterálními prostanoidy: treprostinil, epoprostenol, popř. léčba kombinací.

U nemocných ve funkčním stadiu NYHA IV je lékem volby intravenózní analog prostacyklinu epoprostenol, ev. kombinací léčba.

Při selhání farmakoterapie připadá v úvahu balonková atriální septostomie a transplantace plic.

Závěr

Plicní hypertenze představuje relativně často se vyskytující syndrom, který zahrnuje široké spektrum možných příčin zvýšení tlaku v plicnici. Terapeutický přístup se pak zásadně liší podle typu plicní hypertenze. Specifickou léčbu cílenou na ovlivnění plicních cév a pravé komory srdeční vyžadují především vzácnější formy (PAH, CTEPH). Nutnost časně a kvalitní diferenciální diagnostiky je proto nezbytným předpokladem účinné terapie.

Literatura

- 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(20): 2493–2537.
- 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.
- Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: Results of a 1-year, prospective, randomized placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 8–17.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 2011; 124(18): 1973–1981.
- Jenkins D, Mayer E, Screaton N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012; 21(123): 32–39.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013 25; 369(4): 319–329.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1573–619.
- Judge EP, Gaine SP. Management of pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Crit Care*. 2013; 19(1): 44–50.

Článek přijat redakcí: 1. 8. 2013
Článek přijat k publikaci: 16. 9. 2013

doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.

II. interní klinika kardiologie
a angiologie VFN a 1. LF UK
Centrum pro plicní hypertenzi
U Nemocnice 2, 128 02 Praha 2
pavel.jansa@vfn.cz

