

Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní arteriální hypertenze v ČR

Pavel Jansa, * Michael Aschermann, * Martin Riedel, ** Pavel Pafko, *** Zdeněk Susa *

* *Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha, ČR*

** *Deutsches Herzzentrum und I. Medizinische Klinik, Technische Universität, München, BRD*

*** *III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha, ČR*

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

1. ÚVOD A KLASIFIKACE

Plicní hypertenze je syndrom charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici nad 25 mm Hg v klidu nebo nad 30 mm Hg při zátěži.

Patofyziologická klasifikace rozděluje plicní hypertenzi podle mechanismu vzniku na prekapilární, postkapilární a hyperkinetickou.¹

Na sympoziu WHO o plicní hypertenzi v Ženevě v roce 1973 byla plicní hypertenze rozdělena na sekundární, která je důsledkem známých příčin, a primární, jejíž příčina je nejasná. Primární plicní hypertenze byla dále dělena podle histologického obrazu na plexiformní arteriopatii, trombotickou arteriopatii a venookluzivní nemoc.

Na druhém sympoziu WHO, které se konalo v roce 1998 ve francouzském Evianu, byla navržena tzv. WHO klasifikace plicní hypertenze.² Ta byla dále modifikována na třetím sympoziu WHO o plicní arteriální hypertenzi v Benátkách v roce 2003.³ Klasifikace rozeznává pět kategorií plicní hypertenze: plicní arteriální hypertenzi (PAH), plicní žilní hypertenzi, plicní hypertenzi při respiračních onemocněních a/nebo hypoxii, plicní hypertenzi při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci, plicní hypertenzi z jiných příčin (*tabulka I*). Klinické jednotky v každé kategorii mají do jisté míry podobnou patogenezi, histologický obraz, kliniku a léčbu. Plicní arteriální hypertenze představuje heterogenní skupinu chorob, pro něž je společná přítomnost prekapilární plicní hypertenze, plexiformní arteriopatie a zejména

Tabulka I **WHO klasifikace plicní hypertenze**

1. Plicní arteriální hypertenze
 - 1.1. Idiopatická
 - 1.2. Familiární
 - 1.3. V souvislosti s vaskulitidami, vrozenými levo-pravými zkraty (velké, malé, korigovatelné, nekorigovatelné), portální hypertenzí, HIV infekcí, abúzem drog a toxických látek (anorektika, amfetamin, metamfetamin, L-tryptofán, kokain, některá chemoterapeutika), glykogenózou I. typu, Gaucherovou chorobou, hemoglobinopatiemi, myeloproliferativními onemocněními, onemocněními štítné žlázy, hereditární hemoragickou telangiektazií (Rendu-Osler-Weber)
 - 1.4. Při postižení plicních venul a/nebo plicních kapilár (plicní venookluzivní nemoc, plicní kapilární hemangiomatóza)
 - 1.5. Perzistující plicní hypertenze novorozenců
2. Plicní žilní hypertenze
 - 2.1. Onemocnění myokardu levého srdce
 - 2.2. Onemocnění chlopní levého srdce
3. Plicní hypertenze při respiračních onemocněních a/nebo při hypoxii
 - 3.1. Chronická obstrukční plicní nemoc
 - 3.2. Intersticiální plicní procesy
 - 3.3. Obstrukční spánková apnoe
 - 3.4. Chronická alveolární hypoventilace u zdravých plic (poruchy regulace dýchání, poruchy neuromuskulární)
 - 3.5. Chronická výšková hypoxie
 - 3.6. Vývojové abnormality (alveolokapilární dysplazie)
4. Plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci
 - 4.1. Tromboembolická obstrukce proximálních plicních tepen
 - 4.2. Obstrukce distálních plicních tepen
 - 4.3. Plicní embolie (trombus, tumor, tuk, paraziti, cizí těleso)
5. Plicní hypertenze z jiných příčin
 - 5.1. Sarkoidóza
 - 5.2. Histiocytóza X
 - 5.3. Fibrotizující mediatinitida
 - 5.4. Lymfadenopatie a tumory
 - 5.5. Lymfangioleiomyomatóza

je typický účinek léčby prostanoidy. Nejsou dále užívány termíny primární plicní hypertenze familiární a sporadická, ale je doporučeno nahradit je označením plicní arteriální hypertenze familiární a idiopatická.

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

Tabulka II **Stupně závažnosti plicní hypertenze**

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

2. EPIDEMIOLOGIE PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Roční incidence **idiopatické a familiární plicní arteriální hypertenze** v západní populaci se odhaduje na jeden až dva případy na jeden milion obyvatel. Průměrný věk nemocných je 35–40 let. Ženy jsou postiženy asi 1,7krát častěji než muži. Přibližně 6 % případů je familiárních, ostatní se označují jako idiopatické.⁴

U **systémové sklerodermie** se incidence plicní arteriální hypertenze pohybuje od 6 do 60 %, nejčastěji u varianty CREST (kalcinóza, Raynaudův fenomén, ezofageální dysmotilita, sklerodaktylie, telangiektazie). U **systémového lupus erythematodes** je plicní hypertenze přítomna u 4–14 % pacientů. Asi u 20 % pacientů s **revmatoidní artritidou**, kteří nemají současně jiné plicní nebo srdeční onemocnění, lze zjistit mírnou plicní hypertenzi.²

Plicní hypertenze u nemocných s **portální hypertenzí** se vyskytuje asi ve 2 % případů. Samotná jaterní cirhóza bez významné portální hypertenze zřejmě k rozvoji plicní arteriální hypertenze nevede.⁵

U **pacientů infikovaných virem HIV** je incidence plicní hypertenze zhruba 0,5 %.⁶

Zvýšení incidence plicní hypertenze u **nemocných užívajících anorektika** bylo poprvé popsáno v 60. letech dvacátého století po zavedení aminorex fumarátu. O 20 let později bylo zaznamenáno zvýšení incidence plicní hypertenze u nemocných léčených fenfluraminem a dexfenfluraminem. K rozvoji plicní hypertenze vede většinou více než šestiměsíční užívání zmíněných anorektik.⁷

3. ETIOLOGIE A PATOGENEZE PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Rozvoj plicní arteriální hypertenze je pravděpodobně dán **kombinací genetických a zevních faktorů**. Asi u 60 % případů familiární plicní arteriální hypertenze, u 25 % případů idiopatické plicní arteriální hypertenze a u 10 % nemocných s plicní arteriální hypertenzí vzniklou v souvislosti s užíváním anorektik nalézáme mutaci genu pro **receptor BMPR II** (bone morphogenetic protein).⁸ Dědičnost je autosomálně dominantní s neúplnou penetrancí. Gen BMPR2 kóduje receptor BMPR II pro růstové faktory ze skupiny TGF- β (transformující růstový faktor). Defekt způsobený mutací genu může vést k nekontrolované proliferaci, jejímž ekvivalentem je pravděpodobně progresivní remodelace plicních cév u plicní arteriální hypertenze. Kromě mutace v genu pro receptor BMPR II je také pravděpodobný podíl down-regulace tohoto receptoru v důsledku nadprodukce angiotensinu-1.

U nemocných s plicní arteriální hypertenzí nalézáme řadu dalších abnormit. **Dysfunkční endotel** produkuje ve zvýšené míře endotelin, který má výrazné vazokonstrikční a mitogenní vlastnosti, zatímco syntéza vazodilatačního prostacyklinu a NO je snížena. Buňky hladkého svalstva zvýšeně exprimují serotoninové transportéry, a tak umožňují vazokonstrikční a mitogenní působení cirkulujícího serotoninu. Dysfunkční voltážově řízené draslíkové kanály rovněž usnadňují proliferaci. V adventicii plicních cév je zvýšeně produkován silně mitogenní tenascin. Dochází k aktivaci trombocytů, ztrátě tromborezistence

endotelu a aktivaci koagulační kaskády. Důsledkem všech těchto dějů je **remodelace** plicních cév, vznik **plexiformních lézí a trombózy in situ**.⁹

Vyvolávající faktor u idiopatické a familiární plicní arteriální hypertenze není znám. V ostatních případech plicní arteriální hypertenze je tímto faktorem vaskulitida, hyperkinetická cirkulace, virová infekce (virus HIV, ale také zřejmě herpes virus HHV-8 a virus hepatitidy C), nebo abúzus anorektik.

Morfologické změny na plicních cévách u plicní arteriální hypertenze mají charakter proliferativní a obliterativní. Jsou progresivní a postupně vedou k obstrukci a restrikci plicního cévního řečiště. Důsledkem je progresivní hypertenze. Při zvyšujícím se mechanickém namáhání cévní stěny dochází k dalšímu zhoršování endoteliální dysfunkce.

Přestože žádná z výše popsaných abnormit nemůže sama o sobě vysvětlit patofyziologii plicní arteriální hypertenze, poznání dílčích mechanismů umožňuje alespoň paliativní terapeutickou intervenci. Důkladem toho je např. úspěšná léčba analogy prostacyklinu nebo antagonisty endotelinových receptorů.

4. KLINICKÝ OBRAZ PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Většina **příznaků** u nemocných s plicní arteriální hypertenzí souvisí se zvýšením tlaku v plicnici. Nejsou specifické pro plicní arteriální hypertenzi a vyskytují se často až při zvýšení tlaku v plicnici na dvojnásobek normálních hodnot. Pacienti vyhledají poprvé lékaře průměrně šest měsíců od nástupu prvních příznaků. Nejčastějším symptomem je dušnost a únavnost (60–80 %), méně časté jsou anginózní bolesti na hrudi (40–50 %). Relativně vzácně se onemocnění manifestuje synkopami, chrapotem nebo hemoptýzou.¹⁰

Fyzikální nález není typický pro plicní arteriální hypertenzi a odpovídá nálezům u nemocných s plicní hypertenzí. Obraz je také často modifikován již přítomným srdečním selháním. 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 zvýšená náplň krčních žil a hmatná systolická pulsace v prekordiu a v epigastriu při hypertrofii pravé komory. Známkou pokročilého onemocnění je přítomnost periferních otoků a cyanóza. Raynaudův fenomén bývá častěji přítomen u plicní arteriální hypertenze při systémovém onemocnění.

5. VYŠETŘENÍ PŘI PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZI

Stanovení diagnózy plicní arteriální hypertenze trvá často 18–24 měsíců. Proto také diagnostikujeme onemocnění nezdířka již ve stadiu, kdy pacient má těžkou fixovanou prekapilární plicní hypertenzi.

Cílem vyšetření je:

- průkaz nebo vyloučení plicní hypertenze,
- stanovení závažnosti plicní hypertenze,
- zjištění etiologie plicní hypertenze.

V dalším textu jsou tyto obecné problémy probrány u jednotlivých vyšetřovacích metod.

5.1. EKG

Přítomnost EKG známek hypertrofie pravé síně a pravé komory, stejně jako vyšší klidová frekvence, se považuje za nezávislý negativní prognostický faktor.¹¹ Známky hypertrofie pravé komory jsou pro plicní hypertenzi specifické, ale málo senzitivní.

5.2. RTG HRUDNÍKU

Na RTG hrudníku je u pacientů s plicní arteriální hypertenzí v 80–90 % případů přítomna dilatace kmenů plicnice a redukce cévní kresby na periférii. Až 6 % nemocných však má i v pokročilém stadiu choroby normální RTG nález.

5.3. ECHOKARDIOGRAFIE

Echokardiografie je klíčovou neinvazivní vyšetřovací metodou, která slouží k posouzení velikosti, tvaru, hypertrofie, funkce pravé komory a k odhadu tlaku v plicnici. Dále je echokardiografické vyšetření nezbytné k vyloučení zkratové vady a postižení chlopněního aparátu a myokardu levého srdce jako příčiny plicní hypertenze.

Pro odhad stupně plicní hypertenze je rozhodující dopplerovské echokardiografické vyšetření. Nepřímým ukazatelem je akcelerační čas proudění v arteria pulmonalis, který odráží impedanci plicního řečiště. Tlaky v plicnici lze odhadnout z měření rychlostí a výpočtu gradientů na pulmonální a trikuspidální regurgitaci. Tlak v pravé síni posuzujeme podle průměru a respirační variace dolní duté žíly.

U plicní hypertenze dochází k paradoxnímu pohybu mezikomorového septa. Levá komora ztrácí v důsledku vyklenutí mezikomorové přepážky a při hypertrofii a dilataci pravé komory svůj typický kruhový průřez a nabývá tvaru písmene D.

Systolickou funkci pravé komory určujeme na základě ejekční frakce pravé komory, podle systolického pohybu plochy anulu trikuspidální chlopně nebo pomocí tkáňové dopplerovské echokardiografie. Diastolickou funkci pravé komory posuzujeme podle charakteru průtoku přes trikuspidální ústí a rovněž tkáňovou dopplerovskou echokardiografií.¹²

K prognosticky nepříznivým echokardiografickým známkám patří dilatace pravé síně a přítomnost perikardiálního výpotku.

5.4. VENTILAČNÍ A PERFUZNÍ SCINTIGRAFIE PLIC

Ventilační scintigrafie bývá u plicní arteriální hypertenze normální. Na perfuzním scintigramu mohou být patrné drobné nesegmentární defekty. Jsou-li přítomny segmentární nebo subsegmentární defekty, měla by být provedena plicní angiografie.¹⁰

5.5. FUNKČNÍ VYŠETŘENÍ PLIC

Funkčním vyšetřením plic lze prokázat onemocnění dýchacích cest nebo plicního parenchymu, které vysvětlí přítomnost plicní hypertenze. Pacienti s těžkou plicní arteriální hypertenzí mohou mít mírnou restriktivní ventilační poruchu a zejména sníženou difuzní kapacitu.¹³

Při vyšetření krevních plynů u nemocných s plicní arteriální hypertenzí zjišťujeme chronickou respirační alkalózu a hypoxémii. Nález těžké hypoxémie většinou souvisí s nízkým minutovým srdečním výdejem nebo s přítomností pravo-levého zkratu při otevřeném foramen ovale.

Tabulka III **Vazodilatancia používaná při testu akutní plicní vazodilatace**

Přípravek	Iničiální dávka	Maximální dávka	Protokol
NO inhal.	10 ppm	80 ppm	Dávku zvýšit každých 5 min o 10 ppm
Prostacyklin i.v.	2 ng/kg/min	16 ng/kg/min	Dávku zvýšit každých 10 min o 2 ng/kg/min
Adenosin i.v.	50 µg/kg/min	350 µg/kg/min	Dávku zvýšit každých 10 min o 50 µg/kg/min

ppm – parts per milion

5.6. CT HRUDNÍKU

Spirální CT s podáním kontrastní látky může odhalit jinou příčinu plicní hypertenze (např. tromboembolickou nemoc, intersticiální plicní proces). K vyloučení tromboembolické plicní hypertenze při přítomnosti defektů perfuze na scintigrafii je k přesné diagnostice a anatomickému znázornění nutná plicní angiografie.

5.7. MAGNETICKÁ REZONANCE

Magnetická rezonance dovoluje posuzovat nejen morfologické, ale i funkční parametry plicního oběhu. Lze hodnotit plochy a objemy jednotlivých srdečních oddílů a tlak v plicnici. Magnetická rezonance se považuje za metodu volby pro určení rozměrů pravostranných srdečních oddílů a hmotnosti myokardu. Pro rutinní péči o nemocné s plicní hypertenzí není magnetická rezonance nezbytná. Všechny relevantní informace lze získat i jinými vyšetřeními.

5.8. POLYSOMNOGRAFIE

Polysomnografie by měla být provedena u pacientů s podezřením na syndrom obstrukční spánkové apnoe (obézní nemocní s excesivní denní spavostí a nočním chrápáním). Plicní hypertenzi má 20–40 % těchto pacientů.

5.9. ANGIOGRAFIE

Angiograficky u pacientů s plicní arteriální hypertenzí zjišťujeme dilataci velkých plicních cév se zúžením plicních cév na periférii. Nejsou defekty v náplni. Vyšetření není bez rizika, proto by mělo být indikováno jen při vážných diagnostických rozpacích.

Angiografický průkaz broncho-pulmonálních kolaterál pomůže odlišit tromboembolickou nemoc.

5.10. PRAVOSTRANNÁ SRDEČNÍ KATETRIZACE, HEMODYNAMICKÉ VYŠETŘENÍ, VAZODILATAČNÍ TESTY

Pravostranná katetrizace s hemodynamickým vyšetřením slouží k definitivnímu stanovení plicní hypertenze, k její přesné kvantifikaci, k určení srdečního výdeje, plicního cévního odporu a k měření vazodilatační odpovědi při testu akutní plicní vazodilatace. U nemocných s plicní arteriální hypertenzí zjišťujeme většinou těžkou prekapilární plicní hypertenzi. Tlaky v plicnici nezřídka dosahují systémových tlaků nebo je i překračují. Srdeční výdej bývá nízký a plicní cévní odpor vysoký.

Cílem **testu akutní plicní vazodilatace** je určit respondéry, kteří mohou být dlouhodobě léčeni perorálními vazodilatancií, zejména blokátory kalciových kanálů. Jako testovací vazodilatans se používá inhalace NO, intravenózní prostacyklin nebo intravenózní adenosin (*tabulka III*). V žádném případě není doporučeno pro testování používat blokátory kalciových kanálů.^{14,15} V ČR doporučujeme testování prostacyklinem.

Hemodynamickými kritérii pozitivního testu je pokles středního tlaku v plicnici a pokles plicního cévního odporu nejméně o 20 %. Test je nutno ukončit při dosažení hemodynamických kritérií positivity, při dosažení maximální dávky testovaného vazodilatacia, při manifestaci nežádoucích účinků testovaného vazodilatacia. Dále je indikací k ukončení testu pokles systolického systémového tlaku pod 90 mm Hg nebo o více než 30 % vstupních hodnot, vzestup tepové frekvence nad 100 za minutu nebo o více než 40 % vstupních hodnot a pokles tepové frekvence pod 65 za minutu.

Test akutní plicní vazodilatace je pozitivní jen asi u 13 % nemocných s plicní arteriální hypertenzí. Je známo, že akutní vazoreaktivita nemusí predikovat chronickou vazoreaktivitu, ta je přítomna pouze asi u 7 % pacientů s plicní arteriální hypertenzí. Navíc se ukazuje, že na chronickou vazoreaktivitu lze z akutní vazoreaktivity usuzovat pouze u idiopatické plicní arteriální hypertenze a u plicní arteriální hypertenze

v souvislosti s užíváním anorektik. Jako tzv. „skutečný respondér“ je definován pacient, u něhož při několikaměsíční (optimálně jeden rok a více) perorální vazodilatační léčbě dojde ke zlepšení hemodynamiky a klinického stavu a nevyžaduje léčbu prostanoidy, případně antagonisty receptorů pro endotelin.

5.11. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

Rutinní laboratorní odběry při diagnostice plicní arteriální hypertenze zahrnují vyšetření jaterních testů, sérologické vyšetření protilátek proti hepatitidám, HIV a imunologické vyšetření.

Při sledování průběhu choroby je vhodné vyšetřovat některé neurohormony (ANP, BNP) a troponin T, jejichž koncentrace korelují s prognózou.¹⁶ S tíží onemocnění korelují koncentrace noradrenalinu, endotelinu-1 a kyseliny močové.

5.12. HODNOCENÍ FUNKČNÍHO STAVU

Nejjednodušším, levným a snadno opakovatelným zátěžovým testem je **test šestiminutové chůze**. Slouží k posouzení funkční kapacity, sledování účinku léčby a k odhadu prognózy onemocnění. Při testu se hodnotí vzdálenost, kterou nemocný dokáže ujít za šest minut, monitoruje se tepová frekvence, krevní tlak a saturace krve kyslíkem. Výsledky testu dobře korelují s mírou plicní hypertenze a prognózou onemocnění.¹⁷

Podrobnější, přesnější a reprodukovatelnější údaje podá **spiroergometrie**.

5.13. PLICNÍ BIOPSIE

Plicní biopsie není při diagnostice plicní arteriální hypertenze ve většině případů indikována. Diagnózu plicní arteriální hypertenze lze ve většině případů stanovit s dostatečnou pravděpodobností na základě neinvazivních a hemodynamických vyšetření. Biopsie je indikována většinou pouze při diagnostických rozpacích k vyloučení vaskulitidy nebo intersticiálního plicního procesu jako příčiny plicní hypertenze.

5.14. SCREENING RIZIKOVÝCH SKUPIN

Nemocní se systémovou sklerodermií mají být vzhledem k vysoké prevalenci plicní hypertenze echokardiograficky screeningově vyšetřeni jedenkrát ročně. Rovněž je u těchto nemocných vhodné vyšetřovat DL_{CO} (difuzní kapacita pro CO) jednou až dvakrát ročně. Pacienty s ostatními vaskulitidami je doporučováno echokardiograficky vyšetřit až v případě vzniku symptomů podezřelých z plicní hypertenze.

Nemocní s portální hypertenzí mají být echokardiograficky vyšetřeni vždy před zvažovanou transplantací jater.

Pacienty HIV pozitivní a nemocné s anamnézou léčby anorektiky je vhodné echokardiograficky vyšetřit v případě manifestace příznaků podezřelých z plicní hypertenze.

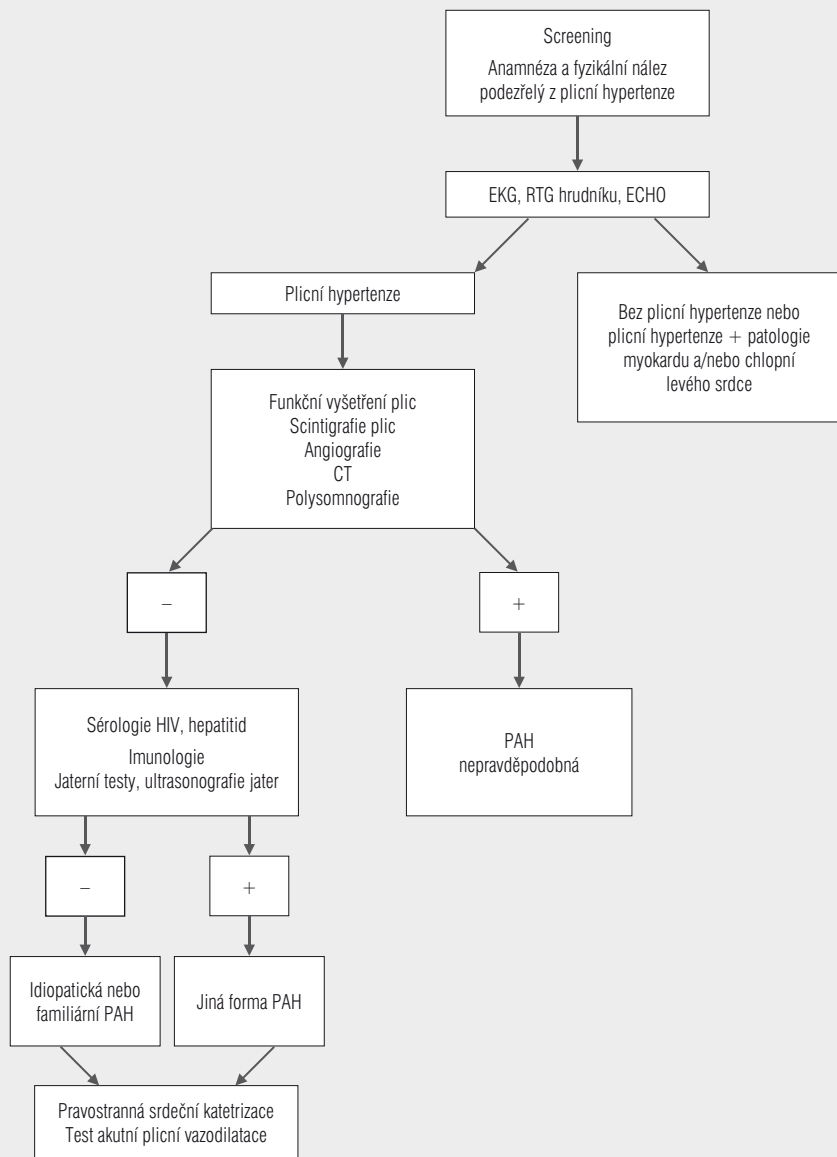
Asymptomatické příbuzné prvního stupně u pacientů s plicní arteriální hypertenzí je doporučováno echokardiograficky vyšetřovat v intervalu 3–5 let nebo v případě manifestace možných symptomů plicní hypertenze.

U asymptomatických jedinců s náhodně zjištěnou lehkou plicní hypertenzí, jejíž etiologie není jasná, se doporučuje echokardiografické sledování s vyšetřením každých šest měsíců. Při manifestaci symptomů nebo při progresi plicní hypertenze má být pacient dále vyšetřen a případně léčen ve specializovaném centru jako nemocný se suspektní plicní arteriální hypertenzí.¹⁸

5.15. DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS

Účelem diagnostického algoritmu je vyloučení jiných typů plicní hypertenze (*obrázek 1*). Venózní a hypoxickou plicní hypertenzí lze odlišit rutinními vyšetřovacími metodami (RTG hrudníku, CT hrudníku,

Obrázek 1 **Algoritmus diagnostiky plicní arteriální hypertenze**



PAH – plicní arteriální hypertenze

ECHO, funkční vyšetření plic). K vyloučení tromboembolické plicní hypertenze se používá perfuzní a ventilační scintigrafie plic, CT s podáním kontrastní látky, případně průkaz broncho-pulmonálních kolaterál, v nejasných případech plicní angiografie.¹⁹

6. LÉČBA PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

6.1. ROZDĚLENÍ

Plicní arteriální hypertenze je nevyčísitelné onemocnění. Cílem léčby je zasáhnout do tří základních patofyziologických mechanismů uplatňujících se při vzniku a rozvoji plicní arteriální hypertenze (vazokonstrikce, proliferace, prokoagulační stav) a ovlivnit symptomy a prognózu nemocných. Současné léčebné postupy lze rozdělit na:

- **Konvenční** – vazodilatační léčba blokátory kalciových kanálů u tzv. „skutečných respondérů“, dále antikoagulancia, diuretika, pozitivně inotropní látky a oxygenoterapie.
- **Nekonvenční** – kontinuální intravenózní léčba analogem prostacyklinu – epoprostenolem. Léčba se označuje jako nekonvenční pro komplikovaný způsob podání, který zahrnuje nutnost implantace tunelizovaného centrálního žilního katétru a kontinuální dávkování léku malou přenosnou infuzní pumpou.
- **Léčbu novými přípravky** – v posledních šesti letech bylo realizováno šest kontrolovaných zaslepených studií, které zahrnuly více než 1 100 pacientů s plicní arteriální hypertenzí.²⁰ Zkoušelo se podání analog prostacyklinu (perorální beraprost, inhalační iloprost, subkutánní treprostinil), bosentanu (neselektivní antagonist receptorů pro endotelin-1) a terbogrelu (antagonista receptorů pro tromboxan a inhibitor tromboxan syntázy). Účinek terbogrelu při léčbě plicní arteriální hypertenze nebyl prokázán.²¹ V současné době se zkouší selektivní antagonisté receptorů pro endotelin-1 (sitaxsentan, ambrisentan), L-arginin, inhibitory fosfodiesteráz (např. sildenafil).
- **Léčbu nefarmakologickou** – perkutánní balonková atriální septostomie, transplantace plic, případně srdce a plic.
- **Podpůrná opatření** – očkování proti chřipce, antikoncepce u žen.

Současné farmakoterapeutické postupy lze podle výsledků z klinických studií dělit na tři skupiny:²²

- A – existují alespoň dvě randomizované kontrolované studie s homogenními výsledky (epoprostenol a bosentan).
- B – existuje jedna randomizovaná kontrolovaná studie nebo dvě studie s poněkud heterogenními výsledky (treprostinil, inhalační iloprost a beraprost).
- C – přípravky nebyly zkoušeny v žádné randomizované kontrolované studii (intravenózní iloprost a tzv. konvenční léčba).

6.2. KONVENČNÍ LÉČBA

6.2.1. Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů vedou ke zlepšení hemodynamiky a funkce pravé komory. Prognózu zlepšují u pacientů s tlakem v pravé síni nižším než 10 mm Hg. Léčba je indikována pouze u tzv. „skutečných respondérů“ (viz 5.10.). Terapie není vhodná u nemocných

Tabulka IV **Dávkování blokátorů kalciových kanálů u plicní arteriální hypertenze**

Přípravek	Denní dávka
Nifedipin	30–360 mg
Diltiazem	120–900 mg
Nicardipin	160–240 mg
Amlodipin	10–40 mg

s porušenou funkcí pravé komory, se srdečním indexem pod 2,1 l/min/m² a se saturací smíšené žilní krve kyslíkem pod 63 %, dále u nemocných s plicní venookluzivní nemocí a plicní kapilární hemangiomatózou. Doporučují se vysoké, maximálně tolerované dávky. Dávkování je však velmi individuální (*tabulka IV*).²³

Titrace dávky má být pečlivě hemodynamicky monitorována. Počáteční dávka je 20 mg nifedipinu, 5 mg amlodipinu, případně 60 mg diltiazemu u nemocných s tendencí k tachykardií. Každou další hodinu se podá opět tato dávka až do dosažení účinné dávky. V chronické léčbě se pak volí 50 % efektivní dávky třikrát až čtyřikrát denně.

6.2.2. Antikoagulační léčba

Indikace antikoagulační léčby u PAH vychází z dokumentovaného prokoagulačního stavu, nálezu trombózy in situ u těchto nemocných, a tří retrospektivních léčebných studií.²⁴ Cílové INR při léčbě antagonisty vitamínu K se má pohybovat kolem 2. U plicní arteriální hypertenze v souvislosti s vaskulitidami se při pozitivitě antifosfolipidových protilátek doporučuje cílové INR 3. Antikoagulačně léčení mají být všichni pacienti se středním tlakem v plicnici nad 30 mm Hg, pokud není kontraindikace.

6.2.3. Diuretika

Diuretika zlepšují symptomy v souvislosti s městnáním při srdečním selhání. Zejména kličková diuretika sama však nevedou pravděpodobně k žádnému zlepšení prognózy, protože nezasahují do vlastních patogenetických mechanismů.

V dávkování diuretik u nemocných s plicní arteriální hypertenzí je třeba velké opatrnosti, neboť snižují předtížení pravé komory jako zásadní parametr určující srdeční výdej. Dále mohou při redukci objemu krve navodit respirační alkalózu se zhoršením respirační insuficience. Diuretika také zvyšují viskozitu krve, a tak potencují riziko trombotických komplikací.²⁵

Kličková diuretika je vhodné dávkovat několikrát denně, jednorázová dávka nemá překročit 40–60 mg furosemidu. Denní negativní bilance by neměla být vyšší než odpovídající pokles hmotnosti 1 kg. Nevede-li k úspěchu konvenční dávka kličkového diuretika (do 160 mg furosemidu denně), je vhodná kombinace s thiazidovými a kalium šetřícími diuretiky.

6.2.4. Pozitivně inotropní látky

Prěsvědčivé klinické údaje, které by opravňovaly k chronické léčbě digoxinem u plicní arteriální hypertenze, scházejí. Digoxin může u nemocných s plicní arteriální hypertenzí v případě současné systolické dysfunkce levé komory a tachyfibrilace sání zlepšit systolickou funkci pravé komory. U ostatních nemocných by neměl být součástí léčebného schématu.²⁵

Intravenózní dopamin nebo dobutamin může akutně zlepšit symptomy pravostranného srdečního selhání, vliv na prognózu onemocnění není znám.

6.2.5. Oxygenoterapie

Hlavní účinek oxygenoterapie v podobě dlouhodobé domácí oxygenoterapie (DDOT) spočívá ve zlepšení oxygenace tkání. Přímé působení na plicní hemodynamiku je diskutabilní.²⁶

K léčbě jsou indikováni ti pacienti s PAH, kteří mají v klidu PaO₂ nižší než 8 kPa. K indikaci je dále nutno provést kyslíkový test, který spočívá v inhalaci kyslíku s průtokem 2 l/min, případně 3,5 l/min po dobu 30 minut. Hodnotí se, zda dojde ke zvýšení PaO₂ alespoň o 1 kPa. PaCO₂ se může mírně zvýšit, maximálně o 1 kPa. Postačuje-li k tomu průtok 2 l/min, je indikována DDOT koncentrátorem kyslíku. Při potřebě vyššího průtoku je indikována DDOT kapalným kyslíkem. Inhalace má trvat nejméně

15–16 hodin denně. Kontraindikací DDOT je kouření, absence hypoxémie, desaturace pouze při nárůstu a ve spánku a nespoupracující nemocný.

6.3. NEKONVENČNÍ LÉČBA

6.3.1. *Epoprostenol*

Epoprostenol je stabilní analog prostacyklinu. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasů je nutno lék podávat formou trvalé kontinuální infuze do centrálního žilního katétru. Roztok epoprostenolu je termolabilní, proto je zapotřebí infuzní roztok chladit. Řada studií dokumentuje u léčených pacientů zlepšení funkční kapacity, hemodynamických parametrů, kvality života a prognózy.²⁷ Vazodilatační účinky epoprostenolu na plicní cirkulaci u pacientů v pokročilém stadiu plicní arteriální hypertenze nejsou podstatné. Důležité je především působení antiproliferační, antiagregační a pozitivně inotropní.

Dlouhodobá kontinuální infuzní léčba epoprostenolem je indikována u nemocných s plicní arteriální hypertenzí ve III. a IV. stadiu funkční klasifikace NYHA, kteří nejsou respondéry na základě testu akutní plicní vazodilatace, případně u nich došlo k selhání vazodilatační léčby blokátory kalciových kanálů. Počáteční dávka epoprostenolu pro dlouhodobou infuzní léčbu se určí titrací léku. Dlouhodobá infuze do centrálního žilního katétru se zahajuje dávkou, která je o 4 ng/kg/min nižší než maximální tolerovaná dávka. Pokud je maximální tolerovaná dávka nižší než 5 ng/kg/min, pak je počáteční terapeutická dávka polovinou maximální tolerované dávky. V důsledku tachyfyaxe je nutno dávku epoprostenolu během chronické léčby zvyšovat. Průměrná dávka na začátku léčby činí 4–8 ng/kg/min, po roce léčby asi 20 ng/kg/min.

Vedle vlastních nežádoucích účinků epoprostenolu (bolesti čelistí, flush, bolesti hlavy, nauzea, hypotenze, tachykardie, bolesti na hrudi, trombocytopenie) jsou hlavním rizikem léčby lokální a systémové infekční komplikace v důsledku permanentního centrálního žilního katétru, trombóza katétru, a dále riziko poruchy infuzní pumpy. Náhlé přerušování infuze v důsledku poruchy pumpy nebo obstrukce katétru může vést k prudkému zhoršení stavu nemocného v důsledku rebound fenoménu.

Léčba epoprostenolem je mimořádně náročná na úzkou spolupráci mezi nemocným, jeho rodinou a centrem, které řídí léčbu. Pacient a jeho rodina musejí být vyškoleni v ošetřování katétru, v přípravě roztoku léku a v obsluze pumpy. Nezbytná je možnost telefonické konzultace s centrem, a to kdykoli.

Epoprostenol je registrován v USA, Kanadě, Evropské unii, Japonsku, ČR.

6.4. LÉČBA NOVÝMI PŘÍPRAVKY

6.4.1. *Beraprost*

Beraprost je perorální stabilní analog prostacyklinu. Podává se čtyřikrát denně. Jeho účinek je prokázán především u nemocných s méně pokročilým onemocněním.²⁸ Schází průkaz dlouhodobého účinku. V současné době je registrován pouze v Japonsku.

6.4.2. *Iloprost*

Iloprost je stabilní analog prostacyklinu podávaný inhalačně, případně intravenózně. Kontinuální intravenózní infuze je pravděpodobně stejně účinná jako léčba epoprostenolem, scházejí však větší zkušenosti.

Inhalace iloprostu vede k výraznější akutní vazodilataci v plicním řečišti než inhalace NO. Účinek přetrvává 40–60 minut. Pro navození trvalejšího účinku na plicní cirkulaci je pak zapotřebí 9–12 inhalací

denně. Inhalační léčba předpokládá takový charakter aerosolu, aby maximum léku dosáhlo úrovně alveolu. Optimální průměr kapének je proto 3–5 μm . Systémové účinky inhalovaného iloprostu jsou za-
nedbatelné.²⁹

U pacientů s plicní arteriální hypertenzí a chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí je pro-
kázáno zlepšení tolerance zátěže a hemodynamiky po 12 týdnech léčby, po dvou letech léčby je pro-
kázána stabilizace hemodynamiky, funkční zdatnosti a zlepšení prognózy.

V nejbližší době se očekává registrace inhalační aplikace iloprostu v Evropské unii pro léčbu idiopa-
tické a familiární plicní arteriální hypertenze ve funkčním stadiu NYHA III. Intravenózní aplikace ilo-
prostu je schválena pouze na Novém Zélandu.

6.4.3. *Treprostinil*

Treprostinil je stabilní tricyklický benzidinový analog prostacyklinu, který je podáván ve formě kon-
tinuální subkutánní infuze. Roztok není nutno před aplikací ředit. Při subkutánní aplikaci odpadá nut-
nost implantace centrálního žilního katétru, a tím také řada komplikací plynoucích z permanentního žil-
ního vstupu.

Při léčbě treprostinilem dochází ke zlepšení tolerance zátěže a ke zlepšení hemodynamických para-
metrů.³⁰ Nejčastějšími nežádoucími účinky při podání treprostinilu je bolest v místě infuze, lokální reakce
a zvracení. Bolest v místě subkutánní aplikace je na dávce nezávislá a individuálně vnímaná.

Jako počáteční dávka se doporučuje 1,25 ng/kg/min, u nemocných s mírnou hepatopatií nebo renální
insuficiencí 0,625 ng/kg/min. Počáteční terapeutická dávka je nejméně 10 ng/kg/min. Má být dosaže-
na postupným zvyšováním dávky o počáteční dávku každých sedm dní. Dále se dávka titruje podle
dosaženého optimálního klinického účinku a minimálních nežádoucích účinků. Léčba nesmí být náhle
přerušena a rovněž změna dávky musí být vždy provedena postupně, neboť v opačném případě hrozí
zhoršení plicní hypertenze.

Treprostinil je registrován v USA.

6.4.4. *Bosentan*

Bosentan je neselektivní antagonist receptorů pro endotelin-1 (receptory ET_A a ET_B), má větší afinitu
k receptoru ET_A . Léčba bosentanem u nemocných s plicní arteriální hypertenzí vede ke zlepšení funkční
zdatnosti, ke zlepšení hemodynamických parametrů a také ke zlepšení prognózy.³¹

Doporučené dávkování je 62,5 mg dvakrát denně po dobu čtyř týdnů a dále 125 mg dvakrát denně.
K hlavním nežádoucím účinkům bosentanu patří reverzibilní a na dávce závislá hepatopatie. 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. Přípravek dále vzácně navozuje anémii,
interaguje s podáváním cyklosporinu A a je teratogenní.

Bosentan je registrován v USA, Kanadě, Švýcarsku a Evropské unii.

6.4.5. *Sildenafil*

Sildenafil je perorální selektivní inhibitor fosfodiesteráz 5 a 6. Sildenafil potencuje vazodilatační efekt
prostacyklinu.³² V současné době probíhá multicentrická studie se sildenafilem u plicní arteriální hyper-
tenze jako monoterapie a jako kombinační léčba s epoprostenolem. Dlouhodobé podání však může být
zásadním způsobem komplikováno ireverzibilním poškozením retiny při inhibici fosfodiesterázy 6.

Sildenafil zatím není pro léčbu plicní arteriální hypertenze registrován.

6.5. LÉČBA NEFARMAKOLOGICKÁ

6.5.1. Perkutánní balonková atriální septostomie

Perkutánní balonková atriální septostomie je invazivní terapeutickou metodou, při níž je katetrizačně vytvořen arteficiální pravo-levý zkrat na úrovni mezisíňového septa. Hemodynamickým účinkem je bezprostřední zvýšení srdečního výdeje a omezení žilního městnatého spojení se zlepšením symptomatologie a snad i s několikaměsíčním zlepšením prognózy, navzdory výraznému poklesu parciálního tlaku kyslíku. Žádný z patogenetických mechanismů vzniku plicní hypertenze však není dotčen.

Perkutánní balonková atriální septostomie zůstává jako jediná paliativní léčba, pokud jiné možnosti nejsou k dispozici. Hlavní indikací jsou recidivující synkopy při maximální farmakoterapii. V neposlední řadě může být septostomie mostem k transplantaci. Výkon je zatížen relativně vysokou mortalitou.³³

K léčbě jsou indikováni nemocní, kteří splňují tato kritéria:

- intaktní mezisíňová přepážka nebo restriktivní foramen ovale patens,
- opakované synkopy a progredující pravostranné srdeční selhání při maximální konzervativní léčbě,
- střední tlak v pravé síni 10–20 mm Hg,
- index celkové plicní cévní rezistence nad 55 WU/m²,
- pravděpodobnost ročního přežívání nižší než 40 %,
- saturace tepenné krve kyslíkem nejméně 90 %.

6.5.2. Transplantace plic

Transplantace plic představuje účinnou léčbu u nemocných v terminálním stadiu plicní arteriální hypertenze po vyčerpání všech ostatních dostupných léčebných možností. Není bezpodmínečně nutné provádět trasplantaci srdce a plic, neboť ze zkušeností u nemocných s tromboembolickou plicní hypertenzí, kteří podstoupili tromboendarerektomii, je známo, že změny na pravé komoře jsou při výrazném poklesu tlaku v plicnici do 3–6 měsíců reverzibilní. Z hlediska pooperačních komplikací se jako výhodnější jeví transplantace obou plic než transplantace jedné plíce. Vysoká operační mortalita (16–29 %) je dána závažností základního onemocnění. Jeden rok přežívá 65–75 %, tři roky 55–60 % a pět let 40–45 % operovaných.³⁴

Nemocní ve stadiu NYHA IV mají být na čekací listinu zařazeni současně se zahájením léčby proctacyklinem. Nemocného lze vyřadit v případě zlepšení a stabilizace stavu ve stadiu NYHA II při léčbě. Indikací k opětovnému zařazení na čekací listinu je zhoršení o jeden stupeň NYHA po předchozím zlepšení.³⁵

Další kritéria pro zařazení na čekací listinu jsou:

- střední tlak v plicnici nad 55 mm Hg,
- tlak v pravé síni nad 10 mm Hg,
- saturace krve kyslíkem v plicnici pod 63 %,
- srdeční index pod 2,1 l/min/m²,
- vzdálenost dosažená při testu šestiminutové chůze kratší než 330 m,
- anamnéza hemoptýzy,
- progredující dilatace plicnice.

6.6. PODPŮRNÁ OPATŘENÍ

Z režimových opatření je nutný klidový režim. Není vhodný pobyt ve vysokých nadmořských výškách.

Těhotenství se zásadně nedoporučuje, neboť zhoršuje významně hemodynamické poměry u nemocných s plicní arteriální hypertenzí. Některé přípravky užívané v léčbě plicní arteriální hypertenze jsou teratogenní. Proto je nezbytná účinná antikoncepce. Kombinovaná hormonální antikoncepce se nedoporučuje, protože zvyšuje riziko trombotických komplikací. Bariérové metody jsou nespolehlivé. Jako nejúčinnější antikoncepční metoda se doporučuje laparoskopický podvaz vejcovodů.

Všichni pacienti s plicní arteriální hypertenzí by měli být očkováni proti chřipce.

V terminálním stadiu nemoci, kdy pacienti navzdory maximální léčbě mohou trpět únavou, dušností, nauzeou, zvracením a bolestmi, je nutná spolupráce psychologa, psychiatra a specialisty v paliativní péči. Spolupráce psychologa je velmi žádoucí i při léčbě stabilizovaného onemocnění.

Je vhodné iniciovat a podporovat vznik sdružení pacientů s plicní arteriální hypertenzí a jeho spolupráci s obdobnými organizacemi v zahraničí.

6.7. STRATEGIE LÉČBY

Přes veškerý pokrok ve farmakoterapii má léčba plicní arteriální hypertenze stále do jisté míry charakter paliativní terapie, i když některé léčebné postupy zlepšují přežívání nemocných. Klinické studie realizované v posledních třech letech sledovaly většinou tříměsíční efekt léčby. Výsledky lze považovat za hodnotitelné, neboť progresse symptomatického onemocnění u neléčeného pacienta je vždy zřetelná v intervalu kratším než tři měsíce. Studie nebyly navrženy jako mortalitní. Nadále proto zůstává nutnost srovnání s historickými kontrolami. Bezpečnost jednotlivých léků a jejich účinek prokázány v randomizovaných studiích je průběžně studován v otevřených studiích (*tabulka V*). Léčba každého pacienta s plicní arteriální hypertenzí může být prováděna nepředpokládanými vedlejšími účinky, proto vyžaduje velkou obezřetnost při její indikaci, zahájení i vedení.

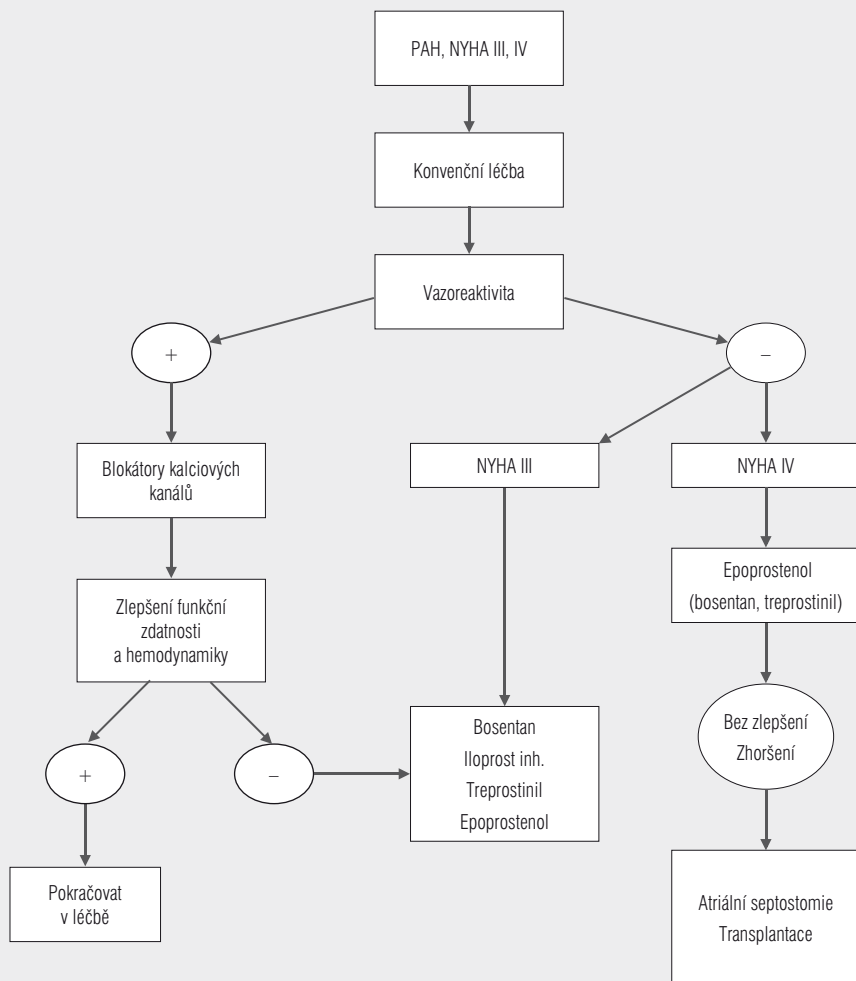
Algoritmus léčby plicní arteriální hypertenze (*obrázek 2*) se na základě doporučení 3. symposia WHO o plicní arteriální hypertenzi soustřeďuje na nemocné ve funkčním stadiu NYHA III a IV. Pro jasné doporučení léčebné strategie ve stadiu NYHA I a II není dosud dostatečná evidence. Celosvětovým standardem je soustředění diagnostiky a léčby nemocných s plicní arteriální hypertenzí do specializovaných center.³⁶

Nemocní s **pozitivním testem** akutní plicní vazodilatace mají být léčeni vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů. Účinek léčby je nutno ověřit průkazem funkčního a hemodynamického zlepšení po 3–6 měsících léčby. Pokud účinek není přesvědčivý, postupuje se jako u nemocných bez vazodilatační odpovědi podle aktuálního funkčního stadia.

Tabulka V **Nové farmakoterapeutické možnosti plicní arteriální hypertenze podle efektu dokumentovaného v kontrolovaných klinických studiích**

Přípravek	Způsob podání	Hlavní nežádoucí účinky	Počet studií	Skupina	Registrace
Epoprostenol	i.v. kontinuálně	sepsa	3	A	USA, Kanada, EU, Japonsko, ČR
Treprostinil	s.c. kontinuálně	lokální reakce, bolest	2	B	USA
Iloprost	inh. 9–12× denně	krátký poločas	1	B	EU
Iloprost	i.v. kontinuálně	sepsa	0	C	Nový Zéland
Beraprost	p.o. 4× denně	flush, bolest hlavy	2	B	Japonsko
Bosentan	p.o. 2× denně	hepatotoxicita	2	A	USA, Kanada, EU
Sildenafil	p.o. 3× denně	retinopatie	1	C	–

Obrázek 2 **Algoritmus léčby plicní arteriální hypertenze**



PAH – plicní arteriální hypertenze

U pacientů bez vazodilatační odpovědi ve stadiu NYHA III, se vzdáleností dosaženou při testu šestiminutové chůze více než 330 m, je indikována léčba bosentanem nebo prostanoidy (inhalační iloprost, subkutánní treprostinil, případně intravenózní epoprostenol). Výběr přípravku je přísně individuální u každého pacienta. Léčba bosentanem není vhodná v případě přítomné hepatopatie. Infuzní léčba není vhodná, pokud nemocný není sám schopen zvládnout aplikaci. Léčba epoprostenolem není vhodná, pokud nemocný není schopen zvládnout ředění léku a je zvýšené riziko septických a trombotických komplikací. Limitem inhalační léčby je nutnost 9–12 inhalací denně. Pokud tříměsíční farmakoterapie nevede ke klinickému zlepšení, mají být pacienti zařazeni na čekací listinu k transplantaci plic.

U pacientů bez vazodilatační odpovědi ve stadiu NYHA IV, se vzdáleností dosaženou při testu šestiminutové chůze méně než 330 m, je metodou volby kontinuální infuzní léčba epoprostenolem. Pro stadium NYHA IV je rovněž schválena léčba treprostinilem a bosentanem. Vzhledem k relativně malým počtům nemocných ve stadiu NYHA IV v příslušných studiích je nutno tyto postupy považovat za druhořadé. Současně se zahájením farmakoterapie mají být pacienti zařazeni na čekací listinu k transplantaci plic. Lze je vyřadit v případě zlepšení a stabilizace stavu ve stadiu NYHA II a opět zařadit při zhoršení o jeden stupeň NYHA (viz 6.10.). Ve stadiu NYHA IV může být u některých nemocných při splnění přísných indikačních kritérií k překlenutí doby do transplantace vhodná perkutánní balonková atriální septostomie (viz 6.9.).

7. PROGNOZA PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Prognóza neléčené plicní arteriální hypertenze není závislá na věku, pohlaví ani délce trvání symptomů v době stanovení diagnózy. Jako průměrná doba přežití od stanovení diagnózy se uvádí 2,8 roku. Průměrné přežití ve stadiu NYHA IV je šest měsíců, ve stadiu NYHA III dva a půl roku, ve stadiu NYHA I a II asi pět let.³⁷

Prognóza závisí na výši tlaku v plicnici a plicním cévním odporu, na vazodilatační odpovědi plicních cév, na přítomnosti pravostranného srdečního selhání, tj. na výši tlaku v pravé síni, funkci pravé komory, velikosti srdečního výdeje, saturaci smíšené žilní krve kyslíkem, funkční zdatnosti. Nejspolehlivějším prediktivním ukazatelem je pravděpodobně střední tlak v pravé síni (může však být zkreslen diuretickou léčbou). Pokud je střední tlak v pravé síni do 10 mm Hg, většina pacientů přežívá čtyři roky. Nemocní se středním tlakem v pravé síni nad 20 mm Hg, středním tlakem v plicnici nad 85 mm Hg, srdečním indexem pod 2 l/min/m², saturací smíšené žilní krve pod 63 % a klidovými symptomy, mají prognózu rádoově několik týdnů.

K prognosticky nepříznivým echokardiografickým známčkám patří dilatace pravé síně a přítomnost perikardiálního výpotku. K dalším prognosticky nepříznivým známčkám patří vzdálenost dosažená při testu šestiminutové chůze pod 330 m, pokles saturace při testu šestiminutové chůze o více než 10 %, trvající funkční stadium NYHA III–IV i přes tříměsíční léčbu epoprostenolem, koncentrace BNP nad 150 pg/ml, vyšší koncentrace ANP, noradrenalinu, endotelinu-1, kyseliny močové, pozitivní troponin T.

Nemocní, kteří mají pozitivní vazodilatační test, dobrou funkční zdatnost a jsou současně léčeni blokátory kalciových kanálů a antikoagulancii, mají 70–95 % pravděpodobnost přežití pět let. Léčba prostacyklinem a bosentanem vede ke zlepšení prognózy pacientů s fixovanou plicní hypertenzí. Pětileté přežívání je srovnatelné, podle některých autorů dokonce lepší než u pacientů po transplantaci plic.

8. ORGANIZACE PÉČE O NEMOCNÉ S PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZÍ V ČR

Léčba nemocných má být zásadně soustředěna do **specializovaných center**, která mají dostatečné zkušenosti s katetrizačním vyšetřováním, s testováním plicní vazoreaktivity a s vedením terapie konvenčními postupy i tzv. novými přípravky. **Do specializovaných center je vhodné odesílat** pacienty s gradientem regurgitace na trikuspidální chlopní nad 40 mm Hg, u nichž byla dostupnými vyšetřovacími metodami vyloučena plicní žilní hypertenze, plicní hypertenze při hypoxémii a plicní hypertenze při chronické tromboembolické nemoci. Nemocné s gradientem regurgitace na trikuspidální chlopní 30–40 mm Hg je vhodné odesílat, když u nich dochází k progresi echokardiografického nálezu nebo k manifestaci symptomů podezřelých z plicní hypertenze během pravidelných šestiměsíčních kontrol. Asymptomatické nemocné s gradientem regurgitace na trikuspidální chlopní 30–40 mm Hg z nejasné příčiny je nutno pravidelně klinicky a echokardiograficky sledovat ve spádové ambulanci.

Dispenzarizace nemocných s plicní arteriální hypertenzí v centru se děje ve spolupráci s příslušnými praktickými lékaři, spádovými kardiology a pneumology. Klinické kontroly v centru se provádějí na začátku léčby každé dva týdny, pak každé dva až tři měsíce, případně častěji při zhoršení stavu. Echokardiografické vyšetření v centru se provádí za dva měsíce po zahájení léčby a pak každých šest měsíců, nebo častěji, pokud je pacient symptomatický. Samozřejmostí musí být nepřetržitá možnost telefonické konzultace s centrem. Pacient také telefonicky hlásí pravidelně v intervalu jeden až dva týdny do centra svůj aktuální klinický stav, aktuální dávkování léků, aktuální hodnotu INR a případně další údaje. Léčba musí probíhat v úzké spolupráci s rodinou nemocného.

Pro péči o pacienty v terminálním stadiu choroby je nutná spolupráce psychologa, psychiatra a odborníků v paliativní péči.

9. LITERATURA

1. Riedel M. Klasifikace a nomenklatura plicní hypertenze. *Kapitoly z kardiologie* 2002;4:46–49.
2. Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension 1998. www.who.int/ncd/cvd/pph.html.
3. Simonneau G. Proposal for a new diagnostic classification: The 2003 Venice classification. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23.–25. 6. 2003.
4. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:2781–2791.
5. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999;67(8):1087–1093.
6. Mehta NJ, Ijaz KA, Rajal N et al. HIV-related pulmonary hypertension analytic review of 131 cases. *Chest* 2000;118:1133–1141.
7. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;335(9):609–16.
8. De Caestecker M, Meyrick B. Bone morphogenetic proteins, genetics and the pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Respir Res* 2001;2:193–197.
9. Fishman AP. Etiology and pathogenesis of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:242S–247S.
10. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993;104(1):236–50.
11. Bossone E, Paciocco G, Jarussi D et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002;121:513–518.
12. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214–1219.
13. Minai OA, Dweik RA, Arroliga AC. Manifestation of scleroderma pulmonary disease. *Cloj Chest Med* 1998;19(4):713–731.
14. Galie N, Ussia G, Passarelli P et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:55A–62A.
15. Sitbon O. Acute vasoreactivity testing. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23.–25. 6. 2003.
16. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108(7):844–848.
17. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–492.
18. Newman JH. Genetic testing and counselling, pre-symptomatic screening, nomenclature of genetic PAH. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23.–25. 6. 2003.
19. McGoon MD. Diagnostic algorithms. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23.–25. 6. 2003.
20. Galie N, Manes A, Branzi A. Emerging medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45:213–224.
21. Langleben D, Christman BW, Barst RJ et al. Effects of thromboxane synthetase inhibitor and receptor antagonist terbogrel in patients with primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2002;143:e4.
22. Seeger W. Evidence from clinical trials. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23.–25. 6. 2003.
23. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
24. Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al. Primary pulmonary hypertension and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580–587.
25. Klings ES, Farber H. Current management of primary pulmonary hypertension. *Drugs* 2001;61:1945–1956
26. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493–498

27. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostaglandin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296–301.
28. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. Effect of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A randomised double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–1502.
29. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329.
30. Simonneau G, Barst RJ, Galie N. 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.
31. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
32. Michaelis ED, Tymchak W, Noga M et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108(17):2066–2069.
33. Sandoval J: Ballon atrial septostomy. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23.–25. 6. 2003.
34. Pielsticker EJ, Martinez FJ, Rubenfire M. Lung and heart-lung transplant practice patterns in pulmonary hypertension center. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1297–1304.
35. Klepetko W. Lung transplantation. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23.–25. 6. 2003.
36. Galie N. Treatment algorithm. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23.–25. 6. 2003.
37. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayers SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–349.
38. Galie N, Torbicki A. Pulmonary arterial hypertension: New ideas and perspectives. *Heart* 2001;85:475–480.