

# Kdo by myslel na plicní hypertenzi v ambulanci praktického lékaře?

**doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.**

II. interní klinika kardiologie a angiologie, Centrum pro plicní hypertenzi

Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta UK, Praha, ČR

Plicní hypertenze zahrnuje stavy charakterizované zvýšením středního tlaku v plicnici  $\geq 25$  mmHg. Nejčastěji se vyskytuje u onemocnění srdce nebo plic. Vzácněji je plicní hypertenze důsledkem primárního postižení plicních cév (zejména plicní arteriální hypertenze při postižení 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 blokátorů kalciových kanálů. V případě negativního testu je vedle chronické antikoagulační léčby indikována léčba prostanoidy, antagonisty endothelinových receptorů a inhibitory fosfodiesterázy 5, stimulatory solubilní guanylátcyklázy.

**Klíčová slova:** plicní hypertenze, farmakoterapie, endarterektomie plicnice.

## Who would think of pulmonary hypertension in the general practitioner's surgery?

Pulmonary hypertension includes conditions characterized by a mean pulmonary artery pressure which 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.

## Úvod

Plicní hypertenze je syndrom hemodynamicky charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici  $\geq 25$  mmHg. Vzniká jako důsledek mnoha onemocnění srdce a plic nebo v souvislosti s poruchami regulace dýchání. Patofyziologická klasifikace roz-

děluje 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 několik kategorií plicní hypertenze: plicní arteriální hypertenzi (PAH), plicní hypertenzi při postižení venul a/nebo plicních kapilár, perzistující plicní hypertenzi novorozenců, plicní hypertenzi při onemocnění levého srdce,

**Tab. 1.** Klinická klasifikace chronické plicní hypertenze (2015)

<b>1. Plicní arteriální hypertenze</b>
1.1. Idiopatická
1.2. Heditární
1.2.1. při mutaci v genu pro BMPR2
1.2.2. při jiných mutacích
1.3. Indukovaná léky a toxickými látkami
1.4. Asociovaná
1.4.1. se systémovými onemocněními pojiva
1.4.2. s HIV infekcí
1.4.3. s portální hypertenzí
1.4.4. s vrozenými srdečními vadami
1.4.5. se schistosomózu
<b>1'. Plicní venookluzivní nemoc a/nebo plicní kapilární hemangiomatóza</b>
1'.1 Idiopatická
1'.2 Heditární
1'.2.1. při mutaci v genu pro EIF2AK4
1'.2.2. při jiných mutacích
1'.3 Indukovaná léky, radiací a toxickými látkami
1'.4 Asociovaná
1'.4.1. se systémovými onemocněními pojiva
1'.4.2. s HIV infekcí
<b>1''. Perzistující plicní hypertenze novorozenců</b>
<b>2. Plicní hypertenze při postižení levého srdce</b>
2.1. Systolická dysfunkce levé komory
2.2. Diastolická dysfunkce levé komory
2.3. Postižení chlopní
2.4. Vrozená nebo získaná obstrukce vtokového a výtokového traktu levé komory, vrozené kardiomyopatie
2.5. Vrozená nebo získaná stenóza plicních žil
<b>3. Plicní hypertenze při plicních onemocněních a/nebo při hypoxémii</b>
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
<b>4. Chronická tromboembolická plicní hypertenze a jiné obstrukce plicních tepen</b>
4.1. Chronická tromboembolická plicní hypertenze
4.2. Jiné obstrukce plicních tepen
4.2.1. Angiosarkom
4.2.2. Jiné intravaskulární tumory
4.2.3. Arteritida
4.2.4. Vrozené stenózy plicnice
4.2.5. Parazitární onemocnění (hydatidóza)
<b>5. Plicní hypertenze z neznámých příčin a/nebo s multifaktoriálním mechanismem vzniku</b>
5.1. Hematologická onemocnění: chronické hemolytické anémie, myeloproliferativní onemocnění, splenektomie
5.2. Systémová onemocnění, sarkoidóza, histiocytóza X, lymfangioleiomyomatóza
5.3. Metabolické choroby: glykogenózy, Gaucherova choroba, tyreopatie
5.4. Ostatní: nádorová trombotická mikroangiopatie, fibrotizující mediastinitida, chronické renální selhání (u dialyzovaných/u nedialyzovaných), segmentální plicní hypertenze

plícní hypertenzi při respiračních onemocněních, chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi (CTEPH) a plicní hypertenzi z neznámých příčin nebo multifaktoriálního původu (tab. 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 regurgitace. 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 plethysmografii a pomocí základních zobrazovacích metod. Vzhledem k tomu, že nezanedbatelnou příčinou plicní hypertenze je také syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA), je u nemocných s podezřením na tuto klinickou jednotku vhodné indikovat vyšetření ve spánkové laboratoři.

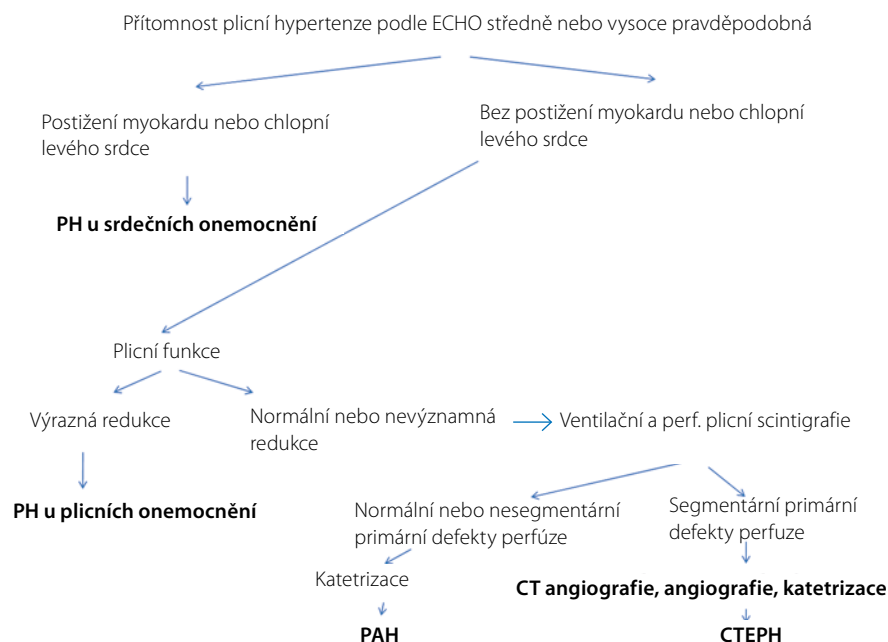
Pokud není plicní hypertenze vysvětlitelná srdečním nebo plicním onemocněním, může se jednat o PAH nebo CTEPH a nemocní by měli být směřováni do specializovaných center. Před odesláním nemocného je vhodné doplnit ventilačně-perfuzní scintigrafii plic k vyloučení nebo průkazu stavu po plicní embolii.

Diagnostický algoritmus při podezření na plicní hypertenzi je uveden na obrázku 1.

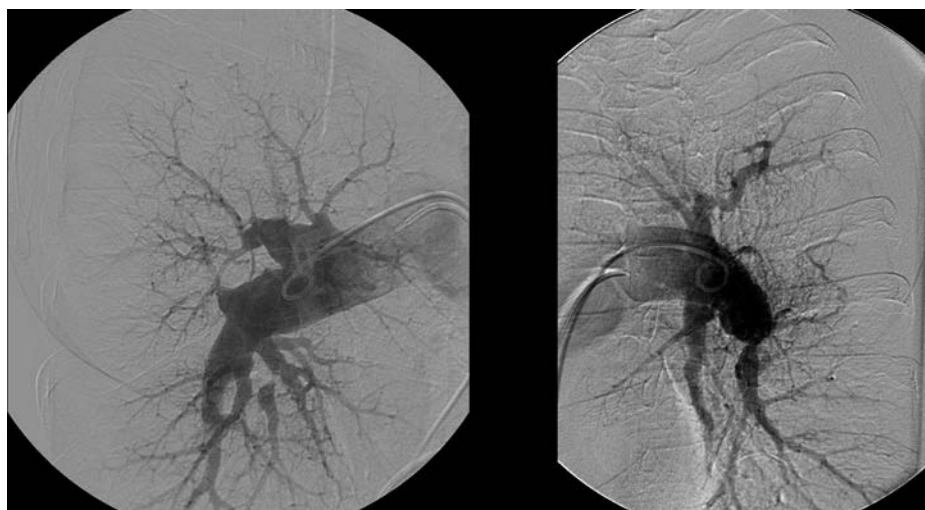
## Léčba plicní hypertenze u srdečních onemocnění

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 stádiích onemocnění lineárně. Později však dochází u některých nemocných k nelineárnímu nárůstu tlaku v plicnici, především díky vazokonstrikci a remodelaci plicních cév,

**Obr. 1.** Diagnostický algoritmus chronické plicní hypertenze



**Obr. 2.** Typický angiogram u nemocného s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí s oboustranným centrálním postižením. Laskavě zapůjčil MUDr. S. Heller, Ph.D., II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, Praha



zvyšuje se také transpulmonální gradient. Stav se označuje jako smíšená nebo kombinovaná pre- a postkapilární 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. Nejedná se však o postup zatím obecně doporučený.

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 redukcí 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  $\geq 35$  mmHg), kde příčina plicní hypertenze nemusí být pouze v základním plicním onemocnění, ale i v jiném koincidujícím onemocnění (PAH, CTEPH, syndrom obstrukční spánkové apnoe). V případě podezření, že koinciduje PAH, lze o specifické farmakoterapii uvažovat.

Efekt oxygenoterapie spočívá především ve zlepšení oxygenace tkání. U syndromu 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, někdy opakovaná, vede u části nemocných k postupnému uzavírání plicního řečiště (Obr. 2). 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 otevírá tato skutečnost vedle rekanalizace obliterací i prostor pro farmakoterapii ovlivňující rozvoj arteriopatie.

Po stanovení diagnózy CTEPH je indikována dlouhodobá antikoagulační léčba warfarinem nebo nízkomolekulárním heparinem. O dostatečné účinnosti nových antikoagulancií není zatím dostatek dokladů. 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) (Obr. 3). Indikováni jsou symptomatictí nemocní se zvýšenou plicní cévní rezistencí. Po výkonu je nutná doživotní antikoagulace.

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 pro-

**Obr. 3.** *Endarterium odstraněné u nemocného s těžkou chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí při endarterektomii plicnice. Výkon vedl k normalizaci tlaků v plicnici. Laskavě zapůjčil prof. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc., II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie, VFN a 1. LF UK, Praha*



kázal účinnost u pacientů nevhodných k PEA nebo s významnou reziduální plicní hypertenzí po operaci, je riociguat (stimulátor solubilní guanylátcyklázy).

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 rezervována pro přísně selektovanou populaci nemocných v centrech se zkušeností s komplexní diagnostikou a léčbou CTEPH.

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 (vazodilatorní léčba blokátory kalciových kanálů, prostanoidy, antagonisty endotelinových receptorů, a inhibitory fosfodiesterázy 5, stimulatory solubilní guanylátcyklázy) a léčbu nefarmakologickou (balonková atriální septostomie, transplantace plic).

Před zahájením léčby PAH je nezbytné pečlivé vyšetření nemocného ve specializovaném centru pro plicní hypertenzi včetně invazivního hemodynamického vyšetření s testováním akutní vazoreaktivity. 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.

U nemocných bez vazodilatorní rezervy ve funkční třídě NYHA II je indikována léčba an-

tagonisty endotelinových receptorů (bosentan, ambrisentan) nebo inhibitory fosfodiesterázy 5 (sildenafil, tadalafil).

U nemocných bez vazodilatorní 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 padá 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 časné a kvalitní diferenciální diagnostiky je proto nezbytným předpokladem úspěšné terapie.

## LITERATURA

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) En-

dorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2015; 46(4): 903–975.  
2. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Results From

an International Prospective Registry. Circulation 2011; 124: 18 s.

3. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. Eur Respir J. 2013; 41(4): 985–990.