

Plicní arteriální hypertenze – základy diagnostiky a léčby

**MUDr. Pavel Kostíuk, CSc.,
 Edukafarm, Praha**

Plicní hypertenze je onemocnění malého oběhu krevního, u kterého zvýšený tlak v plicní cirkulaci může vést k potenciálně fatálnímu pravostrannému srdečnímu selhání. Plicní arteriální hypertenze představuje subtyp tohoto onemocnění, při kterém jsou postiženy plicní arterioly. Plicní arteriální hypertenze patří k nejzávažnějším chorobám plicní cirkulace, a pokud není onemocnění včas rozpoznáno a léčeno, dochází k jeho rychlé progresi a ke smrti. Včasná diagnóza má proto zásadní význam. V tomto článku chceme připomenout základní informace o etiopatogenezi, diagnostice a léčbě tohoto onemocnění.

Klasifikace

Podle klasifikace WHO se rozlišuje pět kategorií **plicní hypertenze** (PH): plicní arteriální hypertenze, plicní žilní hypertenze, plicní hypertenze při respiračních onemocněních a/nebo hypoxii, plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci, plicní hypertenze z jiných příčin (např. při sarkoidóze). Klinické jednotky v každé kategorii mají do jisté míry podobnou patogenezi a klinický obraz.

Plicní arteriální hypertenze (PAH) představuje heterogenní skupinu chorob, pro něž je společná přítomnost prekapilární plicní hypertenze a plexiformní arteriopatie. Podle současných odhadů se celosvětově PAH vyskytuje u několika milionů osob, přičemž u většiny postižených toto onemocnění není včas diagnostikováno. Přibližně u poloviny pacientů jde o idiopatické onemocnění, u desetiny o familiární typ a u ostatních postižených o PAH související s jinými příčinami, například vaskulitidami, vrozenými pravo-levými zkraty aj. Nejčastější vaskulitidou, při které vzniká PAH, je systémová sklerodermie (PAH se vyskytuje až u 60 %). Podle stupně závažnosti rozlišujeme plicní hypertenzi lehkou, středně těžkou a těžkou (na základě hodnot středního a systolického tlaku v plicnici), k vyjádření funkční zdatnosti u plicní hypertenze se používá modifikovaná klasifikace podle New York Heart Association (NYHA).

Plicní arteriální hypertenze se klasifikuje na následující typy:

- 1.1. PAH idiopatická
- 1.2. PAH familiární
- 1.3. PAH v souvislosti s vaskulitidami, vrozenými levo-pravými zkraty, portální hypertenzí, infekcí HIV, abúzem drog a toxických látek (např. anorektika, amfetamin, metamfetamin, L-tryptofan, kokain), glykogenózou I. typu, Gaucherovou chorobou, hemoglobinopatiemi, myeloproliferativními onemocněními, onemocněními štítné žlázy, hereditární hemoragickou telangiektazií
- 1.4. PAH při postižení plicních venul a/nebo plicních kapilár (plicní venookluzivní nemoc, plicní kapilární hemangiomatóza)
- 1.5. Perzistující plicní hypertenze novorozenců

Etiopatogeneze

V patogenezi PAH má zásadní roli porucha funkce endotelu cév malého oběhu, spojená s abnormální produkcí řady působků – zvýšenou tvorbou vazokonstriktorů, jako je endotelin-1, a sníženou produkcí látek s vazodilatačním působením, např. oxidu dusnatého a prostacyklinu. Následkem poruchy endotelální funkce dochází ke změnám v oblasti plicní mikrocirkulace. Převaha produkce vazokonstriktorů nad vazodilátory vede k vazokonstrikci. Zároveň je zvýšena produkce některých růstových faktorů a snížena tvorba antiproliferativních faktorů, což vede k remodelaci plicních arteriol. Zvýšená tvorba trombogenních a nedostatečná produkce antitrombotických faktorů má za následek vznik trombóz v postižených cévách. Některé působky hrají roli ve všech jmenovaných oblastech, například prostacyklin působí vazodilatačně, antiproliferativně a antitromboticky. Sekundární typy PAH jsou spojeny s různými druhy onemocnění, např. kongenitálními zkratovými srdečními vadami, systémovými onemocněními pojiva. V etiopatogenezi těchto typů PAH hrají s největší pravděpodobností roli obdobné faktory jako u idiopatického a familiárního typu.

Diagnostika

Klinický obraz

Pokud jde o **příznaky**, je třeba na PAH myslet při každé dušnosti a snadné únavnosti, pokud tyto příznaky nejsou vysvětlitelné jinou srdeční či plicní chorobou. Dušnost a únavnost jsou nejčastějšími symptomy (až 80 %), méně časté jsou anginózní bolesti na hrudi (až 50 %). K vzácnějším příznakům patří

synkopy, chrapot, hemoptýza. Podezření na onemocnění PAH je třeba mít především u nemocných s plicním či srdečním onemocněním, u kterých je dušnost výraznější, než by odpovídalo základnímu onemocnění. Většina příznaků u nemocných s PAH souvisí se zvýšením tlaku v plicnici. Symptomy však nejsou pro PAH specifické a vyskytují se často až při zvýšení tlaku v plicnici na dvojnásobek normálních hodnot. Pro své obtíže pacienti poprvé vyhledají lékaře v průměru až šest měsíců od nástupu prvních příznaků.

Fyzikální nález může být modifikován již rozvinutým srdečním selháním. Často se objevuje akcentace druhé srdeční ozvy nad plicnicí, přítomnost čtvrté ozvy a cvalového rytmu. V pokročilých stadiích PAH bývá přítomna třetí ozva, může být slyšitelný šelest trikuspidální a pulmonální regurgitace. U většiny pacientů s PAH je patrná zvýšená náplň krčních žil a hmatná systolická pulsace v prekordiu a v epigastriu při hypertrofii pravé komory. V pokročilém stadiu PAH se objevují periferní otoky a cyanóza. Pokud je PAH spojena se systémovým onemocněním, objevuje se častěji i Reynaudův fenomén.

Vyšetření

Stanovení diagnózy PAH je časově náročné, proto je diagnóza někdy stanovena až v době, kdy pacient má těžkou fixovanou prekapilární plicní hypertenzi. Cílem vyšetření je průkaz či vyloučení plicní hypertenze, stanovení její závažnosti a zjištění etiologie. Uvedeme základní vyšetřovací metody a některé charakteristické nálezy.

EKG. Přítomnost známek hypertrofie pravé síně a pravé komory, stejně jako vyšší klidová frekvence, se považují za nepříznivé prognostické faktory. Tyto známky jsou sice pro plicní hypertenzi specifické, jsou však málo senzitivní.

RTG hrudníku. U pacientů s PAH je v 80–90 % případů přítomna dilatace kmenů plicnice a redukce cévní kresby na periférii. Až 6 % pacientů má i v pokročilém stadiu PAH normální RTG nález.

Echokardiografie. Jde o *klíčovou neinvazivní vyšetřovací metodu*, která slouží k posouzení velikosti, tvaru, hypertrofie, funkce pravé komory a k odhadu tlaku v plicnici. Toto vyšetření je dále nezbytné k vyloučení zkratové vady a postižení chlopenního aparátu a myokardu levého srdce jako příčiny plicní hypertenze. Pro odhad stupně plicní hypertenze je rozhodující dopplerovské echokardiografické vyšetření (podrobnosti charakteristického nálezu viz níže uvedená literatura).

Ventilační a perfuzní scintigrafie plic. U PAH bývá ventilační scintigrafie normální. Na perfuzním scintigramu mohou být patrné drobné nesegmentární defekty, při výraznějším nálezů je indikována plicní angiografie.

Funkční vyšetření plic. U pacientů s těžkou PAH se může prokázat snížená difuzní kapacita plic, popřípadě mírná restriktivní porucha. Spirometrie může dále prokázat přítomnost některého plicního onemocnění, které může zapříčinit rozvoj plicní hypertenze.

Vyšetření krevních plynů. U nemocných s PAH ukáže chronickou respirační alkalózu a hypoxemii.

CT hrudníku. Spirální CT s podáním kontrastní látky může odhalit některé z příčin plicní hypertenze (např. tromboembolickou nemoc, intersticiální plicní proces).

Plicní angiografie. U pacientů s PAH zjišťujeme dilataci velkých plicních cév se zúžením plicních cév na periférii, bez defektů v náplni. Vyšetření není bez rizika, mělo by být indikováno jen při vážných diagnostických rozpacích.

Pravostranná katetrizace s hemodynamickým vyšetřením. Tato metoda 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 PAH zjišťujeme většinou těžkou prekapilární plicní hypertenzi. Srdeční výdej bývá nízký a plicní cévní odpor vysoký. Cílem **testu akutní plicní vazodilatace** je určit respondery, kteří mohou být dlouhodobě léčeni perorálními vazodilanciemi, zejména blokátory kalciových kanálů. Jako testovací vazodilataci se používá prostacyklin i. v. Test akutní plicní vazodilatace je pozitivní jen asi u 13 % nemocných s PAH. Akutní vazoreaktivita nemusí predikovat vazoreaktivitu chronickou, ta je přítomna pouze asi u 7 % pacientů s PAH.

Laboratorní vyšetření. Rutinně se vyšetřují jaterní testy, protilátky proti hepatitidám, HIV a provádí se imunologické vyšetření. Při sledování průběhu PAH se vyšetřují některé neurohormony (ANP, BNP) a troponin T (koncentrace korelují s prognózou). S tíží onemocnění korelují koncentrace noradrenalinu, endotelinu-1 a kyseliny močové.

Hodnocení funkčního stavu: Nejjednodušší je test šestiminutové chůze či spirometrie – pro hodnocení funkční kapacity, sledování účinku léčby a k odhadu prognózy. Monitoruje se tepová frekvence, krevní tlak a saturace krve kyslíkem.

Screening rizikových skupin. Týká se pacientů se systémovou sklerodermií (ECHO, difuzní kapacita plic, 1–2krát ročně). U pacientů s ostatními vaskulitidami je doporučováno vyšetření ECHO v případě vzniku symptomů plicní hypertenze. Totéž se týká pacientů HIV-positivních a osob s anamnézou léčby anorektiky. U asymptomatických příbuzných prvního stupně pacientů s PAH se doporučuje ECHO v intervalu 3–5 let či při příznacích suspektní PAH. U asymptomatických jedinců s náhodně zjištěnou lehkou plicní hypertenzí, jejíž etiologie není jasná, se doporučuje ECHO každých 6 měsíců.

V rámci diferenciální diagnostiky je třeba odlišit PAH od jiných typů plicní hypertenze. Venózní a hypoxickou plicní hypertenzi lze odlišit rutinními vyšetřovacími metodami (RTG hrudníku, CT hrudníku, ECHO, funkční vyšetření plic). K vyloučení tromboembolické plicní hypertenze se používá perfuzní a ventilační scintigrafie plic, CT s podáním kontrastní látky, popřípadě průkaz bronchopulmonálních kolaterál, v nejasných případech plicní angiografie.

Principy léčby plicní arteriální hypertenze

Pokud není PAH adekvátně léčena, je prognóza onemocnění závažná. Důležitá je léčba srdečního selhání (diuretika, digoxin, kyslík) a antikoagulační terapie. U pacientů se zachovanou vazoreaktivitou (přibližně desetina pacientů) se podávají vazodilatačně působící blokátory kalciových kanálů. Tento postup je označován jako konvenční léčba PAH. V posledních letech se objevila nová léčiva, vhodná pro pacienty s PAH s negativní vazoreaktivitou. Tato léčiva mají více účinků, zasahujících různé články etiopatogenetického řetězce. Působí nejen vazodilatačně, ale i antiproliferačně a antiagregačně. Do této skupiny patří *antagonisté endotelinových receptorů* (bosentan, ambri-sentan, sitaxsentan), *prostanoidy* (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost) a *inhibitory fosfodiesterázy 5* (sildenafil). Podávání tohoto typu léčiv se zahajuje co nejdříve po stanovení diagnózy. V méně pokročilých stádiích PAH se léčba zahajuje většinou bosentanem (je duálním antagonistou endotelinových receptorů ETA i ETB a blokuje tak endotelinem-1 způsobenou vazokonstrikci a proliferaci, působí uvolnění vazodilatátorů). Pokud není účinek podávání jediného přípravku uspokojivý, léčiva se podávají v kombinaci. Při neúspěchu farmakoterapie je ještě možnost chirurgické léčby (atriální septostomie a transplantace plic).

Závěr

Plicní arteriální hypertenze je závažné a potenciálně fatální onemocnění, jehož diagnostika je obtížná. Co nejčasnější zahájení terapie má pro prognózu zásadní význam. Při podezření na plicní hypertenzi či v rámci screeningu je vhodné odeslat pacienta do některé z echokardiografických laboratoří spolupracujících na diagnostice plicní hypertenze (seznam na internetové adrese: <http://www.pph.cz/pdf/centra.pdf>). Pacienty s příznaky PAH a s echokardiografickými známkami lehké plicní hypertenze (gradient trikuspidální regurgitace v rozmezí 30–35 mm Hg, s progredující tendencí), při vyloučení významnější patologie v oblasti chlopní a myokardu levého srdce či souvislosti s respiračním onemocněním, je vhodné **odeslat do specializovaného centra pro plicní hypertenzi** (viz níže). Do centra je vhodné odeslat i asymptomatické nemocné, pokud gradient trikuspidální regurgitace překračuje 35 mm Hg a je vyloučena patologie v oblasti chlopní a myokardu levého srdce nebo souvislost s respiračním onemocněním.

Literatura

Jansa P, Aschermann M, Riedel M, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní arteriální hypertenze v ČR. *Cor Vasa* 2004;46:K35–K44.
Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest* 2007;131:1917–1928.

Další literatura u autora.

Specializovaná centra pro plicní hypertenzi:

Centrum pro plicní hypertenzi

Kardiologická klinika IKEM

Vídeňská 1958/9

140 21 Praha 4

MUDr. Hikmet Al-Hiti

tel.: 800 888 068

fax: 261 362 985

e-mail: pah@pah.cz

www.pah.cz

Centrum pro léčbu plicní arteriální hypertenze

II. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

U nemocnice 2

128 08 Praha 2

as. MUDr. Pavel Jansa

tel.: 800 333 340

fax: 224 912 154

e-mail: jansapavel@yahoo.com

www.infopah.cz