

PRIMÁRNÍ PLICNÍ HYPERTENZE V ROCE 2001

MUDr. Jana Gandalovičová

USA, New York

Z materiálů prezentovaných během přednáškového cyklu *Controversies in Cardiology* při Cardiovascular Institute, The Mount Sinai Medical Center, NYU.

Úvod a definice

Primární plicní hypertenze (PPH) byla poprvé popsána Paulem Woodsem v roce 1952 jako relativně řídké onemocnění postihující hlavně ženy středního věku, manifestující se progredující dušností, cyanózou, bolestmi na hrudi, v konečném stádiu pravostranným srdečním selháním s úmrtím do 2 až 5 let po objevení prvních příznaků. Roční incidence činí 1–2 případy na 1 milion obyvatel.

Plicní hypertenze je definována podle WHO z r. 1975 vzestupem středního tlaku v plicnici nad 25 mm Hg (lehká do 35, středně těžká mezi 35 a 45, těžká nad 45 mm Hg), nedávno WHO definici doplnila podmínkou normálního tlaku v zaklínění v plicnici (5–12 mm Hg). Následkem je zvýšený transpulmonální tlakový gradient nad 15 mm, pacienti začnou být symptomatictí při dosažení gradientu 45 mm Hg (1).

Před stanovením diagnózy PPH musí být vyloučeny všechny možné příčiny sekundární plicní hypertenze, mezi něž patří: chronická obstrukční choroba plic, intersticiální plicní procesy, chronická plicní embolizace, levostranné srdeční selhání se zvýšeným tlakem v zaklínění, zkratové vady atd.

Charakteristickým patologickým nálezem PPH je postižení malých plicních arterií a arteriol s přítomností nekrotizující arteriitidy, trombózy a výskytem plexiformních lézí.

Patofyziologie

V 1952 Woods pokládal vazokonstrikci v plicním řečišti jako příčinu PPH. Do současné doby není patogeneze zcela objasněna, předpokládá se kombinace několika faktorů: endoteliální dysfunkce, nerovnováha v produkci vazomotorických látek s následným sklonem k vazokonstrikci, protrombotický stav a dysfunkční buněčná proliferace s remodelací. Diskutována je genetická predispozice. Familiární PPH se popisuje u 6% pacientů s defektem na 2. chromozomu, jedná se o autozomálně dominantní typ dědičnosti s redukcí penetrací, tj. zhoršováním nemoci v následných generacích (2).

1. Endoteliální dysfunkce a vazokonstrikce

Cévní tonus je regulován rovnováhou mezi vazodilatátory (oxid dusnatý NO, prostacyklin epoprostenol) a vazokonstrikčními látkami (endotelin ET-1, tromboxan A-2, serotonin) (3).

NO je syntetizován enzymem Nos 1–3 (nitric oxide synthase) oxidací aminokyselin. Bylo popsáno snížení exprese endoteliálního Nos 3 syntézy u pacientů s primární i sekundární PH. Navíc se prokázalo, že NO je klíčový v prevenci adheze, aktivace a agregace destiček a jeho inhibice vede

k trombóze in situ. NO inhibuje proliferaci hladkých svalových buněk. Snížená syntéza NO přispívá tedy ke všem procesům vedoucím ke vzniku plicní hypertenze: vazokonstrikci, in situ trombóze a proliferaci svalové vrstvy plicních cév (4).

Endotelin ET-1 patří naopak mezi nejmocnější vazokonstriktoře regulující plicní cévní tonus, podporuje růst buněk hladké svaloviny cév a jeho produkce je zvýšena u pacientů s PPH. Je syntetizován endoteliálními buňkami plicních cév (4). Jeho produkce je potencována za přítomnosti transforming growth factor beta (TGF-beta), který je zvýšen u PH. Nedávno byli využiti nespecifické antagonisty ET-1 receptoru v experimentálním modelu na krysách ke snížení plicní arteriální hypertenze. Stejný efekt byl prokázán u lidí užitím blokátoru ET-1 receptoru zvaného Bosantin (6).

2. Protrombotický stav

In situ trombóza je charakteristickým patologickým nálezem v plicních arteriolách u PH. Proces vzniku trombu je však odlišný u PPH a u sekundární PH. U PPH dochází k zvýšené destičkové aktivitě a vzestupu hladiny fibrinopeptidu A, který je inhibítozem aktivátorů plasminogenu. Naopak u pacientů se sekundární plicní hypertenzí je zvýšen von Willebrandův faktor a fibrinogen se sníženou fibrinolytickou aktivitou. U obou dochází ke zvýšení hladin tromboxanu A₂.

3. Buněčná proliferace a remodelace

V plicních arteriolách pacientů s PPH dochází k fibróze intimy a hypertrofii medie, k rozšíření svaloviny medie do míst, kde se normálně nevyskytuje. V adventicii cév byl popsán nález kolagenu, fibronektinu a tenascinu.

Klinické projevy

Progredující dušnost s kašlem jsou hlavním příznakem, způsobeným spíše poruchou mechaniky dýchání než hypoxií. Dalším typickým symptomem je únava, zřejmě následkem sníženého zásobování tkání kyslíkem. Mohou se vyskytovat bolesti na hrudi pseudoanginózního typu související nejspíše s ischemií pravé komory. Zjevná pravostranná srdeční dekompenzace je pozdní manifestací dekompenzovaného cor pulmonale. Mohou se vyskytovat námahové synkopy. Průměrný věk při diagnóze je 36, převládá postižení žen (1,7:1). Náhlá smrt se popisuje u 7 % pacientů s PPH, zřejmě arytmiické nebo trombembolické příčiny (8,9).

Diagnóza a rizikové faktory

V době, kdy jsou příznaky manifestní, je nemoc již v pokročilém stádiu. Neexistuje žádná screeningová metoda

pro PPH. Existují však stavy s tendencí k vývoji plicní hypertenze s/ identickým patologickým nálezem jako u PPH, u nichž by se preventivně určitá forma screeningu, spočívající v echokardiografickém vyšetření, měla provádět. Mezi ně patří (lze je řadit jako rizikové faktory): systémové onemocnění pojiva, stavy vedoucí k portální hypertenzi, infekce HIV, užití (i krátkodobé) anorektik typu fenfluraminu, familiární výskyt PPH, inhalování a i. v. užívání kokainu (10,11).

Diagnóza se opírá o vyšetření krve (sérologické vyšetření na systémová onemocnění pojiva, hemokoagulační vyšetření), rentgen srdce a plic (známky hypertrofie a dilatace pravé komory (PK), rozšíření centrálních kmenů plicnice, chudá cévní kresba v periférii), elektrokardiogram (P pulmonale, známky zatížení a hypertrofie PK), funkční vyšetření plic, ventilační a perfúzní plicní scan, počítačovou tomografií (CT) s kontrastem, popřípadě angiografii k vyloučení plicní embolizace. Echokardiografie umožňuje zatím nej přesnější neinvazivní posouzení plicní hypertenze (dilatace a hypertrofie pravého srdce, paradoxní pohyb septa, trikuspidální insuficience).

Nejdůležitější diagnostickou metodou (tzv. gold standard) je pravostranná srdeční katetrizace k přesnému změření hodnot plicní hypertenze, zároveň lze během katetrizace otestovat pacientovu reakci na zvažovanou léčbu vazodilátory (testovanými léky jsou i. v. epoprostenol, i. v. adenosin, inhalovaný NO).

Plicní biopsie se nedoporučuje.

Léčba

Kauzální léčba není známa, spontánní remise je naprostou vzácností. V současné době se většina pacientů s diagnostikovanou PPH prezentuje ve stádiu pravostranného srdečního selhávání, to znamená v pokročilém stádiu nemoci, které nakonec vede k úmrtí.

Volbou léčby u PPH je **vazodilatační terapie**, používají se blokátory kalciového kanálu. Snižuje se tak plicní cévní rezistence, stoupá minutový objem srdeční a zlepšuje se tak zásobování tkání kyslíkem. Problémem je, že jen asi 25 % pacientů odpovídá na léčbu blokátory Ca kanálu, hlavně pacienti v méně pokročilých stádiích PPH. Často se k dosažení efektu používají mega dávky. Proto je důležité, jak bylo zmíněno výše, odpověď otestovat při katetrizaci, protože existují pacienti, kteří nereagují na sebevětší dávky blokátorů Ca kanálu a výsledkem může být hypotenze s tachykardií a ischemií pravé komory.

Lékem schváleným FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu PPH je **epoprostenol, prostacyklin – Flolan**. Účinkuje na všech úrovních: je vazodilátátorem plicních cév, inhibuje agregaci trombocytů a proliferaci hladké svaloviny cév. Srovnání s konvenční terapií PPH jasně ukázalo benefit epoprostenolu ve všech studovaných parametrech (hemodynamika, přežití, kvalita života apod.) (12). Aplikuje se kontinuální infúzí, mezi nežádoucí účinky patří bolesti hlavy, průjem a flushing. Nejobávanejší komplikací je rebound fenomén při selhání infúzní pumpy s akutním vzestupem tlaku v a. pulmonalis a akutním pravostranným

selháním. Léčba je drahá, proto je její užití rezervováno pro pacienty s PPH nereagující na léčbu blokátory Ca kanálu ve stádiu NYHA III-IV. V současné době se testují přípravky pro subkutánní a orální použití.

U všech pacientů s PPH je na místě **antikoagulační terapie**, u které je prokázáno prodloužení života pacientů.

V léčbě se používá **konvenční terapie srdečního selhávání**, včetně diuretik a digoxinu, u kterého byl popsán příznivý hemodynamický efekt a úleva symptomů. Užívání ACE inhibitorů je velmi rozšířeno z důvodu zvýšené neurohumorální aktivity u PPH. Oxygenoterapie přináší úlevu a je indikována u pacientů s klidovou a námahovou hypoxémií.

Inhalovaný **oxid dusnatý NO** je schválen k použití k testování během srdeční katetrizace, v léčbě je rezervován pro kriticky nemocné pacienty čekající na transplantaci plic.

Jako naprosté novum se objevily neselektivní a selektivní **blokátory ET-1 receptorů** s cílem bránit účinku mocné vazokonstriční substance endotelinu 1 (slibný preparát Bosantin).

V současnosti nejbezpečnějším monitorovacím testem úspěšnosti léčby je 6minutová zátěž chůzí, při které se hodnotí funkční změny. Jistě nemůže plně nahradit katetrizaci, ale pro orientaci stačí.

Jediným způsobem, jak zásadně ovlivnit průběh nemoci, je **transplantace plic a srdce**. Načasování transplantace je kritické vzhledem k čekací době z důvodu nedostatku orgánů, pacient v té době musí být zároveň perspektivním příjemcem. Proto současná praxe je taková, že pacienti, kteří jsou léčeni kontinuální infúzí epoprostenolu, jsou zvažovanými kandidáty k transplantaci. Rekurence PPH v transplantovaných plicích nebyla popsána. Faktem ale je, že procento jednoročního přežití pacientů s PPH, kteří se podrobí transplantaci, je mnohem nižší než u jiných stavů indikovaných k transplantaci plic. U PPH činí 55 %, u pacientů s cystickou fibrózou je 89 %, u plicní fibrózy 81 % atd. Navíc u pacientů s PPH je posttransplantační obliterující bronchiolitida mnohem častější než u jiných. I přesto zůstává transplantace jedinou nadějí pro pacienty s pokročilou formou PPH (13).

Závěr

Rostoucí porozumění patofyziologie procesu, odvozené nové diagnostické a terapeutické přístupy umožnily lékařům přistoupit k tomuto fatálnímu onemocnění s větším optimismem než dříve. Zavedení antikoagulační terapie zdvojnásobilo 3leté přežití, 5leté přežití pacientů, kteří dobře reagují na vazodilatační léčbu blokátory Ca kanálu činí 95 %. Navíc zavedení epoprostenolu pro pacienty s PPH v NYHA III-IV umožňuje 5leté přežití v 54 % oproti dřívějším 27 %.

Budoucnost spočívá ve vyvinutí diagnostických testů k umožnění časnějšího stanovení diagnózy (slibná se jeví nukleární magnetická rezonance) a ve vývinu nových farmak (příslibem jsou blokátory receptů ET-1) a v metodách genové terapie (použitím adenovirů s přenesenými zdravými geny cestou nebulizátorů přímo do plic).

Literatura

1. Hatano S et al.: World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension: report of committee. Geneva, Switzerland.
2. Nichols CW, Koller DL, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997, 15: 277-80.
3. Archer S, Rich S. Primary Pulmonary Hypertension: A Vascular Biology and Translation research „Work in Progress“. *Circulation* 2000, 102:2781-2791.
4. Giaid A, Saleh D. Reduced Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Lungs of Patients with pulmonary Hypertension. *NEJM* 1995, 333: 251-253.
5. Giaid A. Nitric Oxide and Endothelin-1 in Pulmonary Hypertension. *Chest* 1998, 114: 208-212.
6. Channick RN et al. Bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, improves exercise capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: results of a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Circulation* 2000 Oct, 102 (18), abstract 476.
7. Welsh CH, et al. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1996, 110:710-717.
8. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999, 54: 1107.
9. Abenham L, et al. The International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *NEJM* 1996, 335: 609-616.
10. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996, 17: 17.
11. Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998, co-sponsored by the World Health Organization and edited by Stuart Rich, MD.
12. Barst RJ, Rich S, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *NEJM* 1996, 334: 296-301.
13. Harringer W, et al. Lung transplantation - 10 year experience. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1999 Nov, 16(5): 546-54.