

LÉČBA CHRONICKÉ PLICNÍ HYPERTENZE

MUDr. Pavel Jansa, prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., prof. MUDr. Aleš Linhart, CSc.

Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, Praha

Plicní hypertenze představuje heterogenní skupinu chorob charakterizovaných zvýšením středního tlaku v plicnici. Klinická klasifikace rozeznává plicní arteriální hypertenzi, plicní hypertenzi při srdečních onemocněních, plicní hypertenzi při respiračních onemocněních, chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi a plicní hypertenzi z jiných příčin. Cílem terapeutické intervence u plicní arteriální hypertenze je ovlivnění základních patofyziologických mechanismů (vazokonstrikce, remodelace a trombóza). O způsobu farmakoterapie rozhoduje test akutní plicní vazodilatace. Pouze nemocní s pozitivním testem jsou indikováni k léčbě vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů. Tato terapie se spolu s antikoagulační léčbou a léčbou srdečního selhání označuje jako léčba konvenční. V případě negativního testu je vedle chronické antikoagulační léčby indikována tzv. specifická farmakoterapie (prostanoidy, antagonisté endothelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5). V případě vyčerpání možností farmakoterapie padá v úvahu atriální septostomie a transplantace plic. V poslední době se ukazuje, že podobné farmakoterapeutické postupy mohou být účinné i v některých případech jiných forem chronické plicní hypertenze. U nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí je potenciálně kurativní metodou endarterektomie plicnice. V případě vyčerpání všech dostupných léčebných možností je v pokročilých stádiích onemocnění indikována transplantace plic. Vzhledem k závažné prognóze, náročné diagnostice a mnohdy komplikované léčbě je nutno péči o pacienty s plicní hypertenzí soustředit do specializovaných center.

Klíčová slova: plicní hypertenze, konvenční léčba, specifická farmakoterapie, endarterektomie plicnice.

THE TREATMENT OF CHRONIC PULMONARY HYPERTENSION

Pulmonary hypertension is a heterogenous group of diseases characterized by increase of mean pulmonary arterial pressure. Clinical classification differentiates pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension in cardiac diseases, pulmonary hypertension in respiratory diseases, chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary hypertension from other causes. The goal of therapeutic intervention is to influence basic pathophysiological mechanisms (vasoconstriction, remodeling and thrombosis). The test of acute pulmonary vasodilatation is essential for decision about the pharmacological treatment. Only patients with a positive test are indicated for treatment with high doses of calcium channel blockers. This therapy with anticoagulation and treatment of heart failure is known as conventional. In case of a negative test besides chronic anticoagulation a specific therapy is indicated (prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors). In case of exhaustion of pharmacological treatment options, an atrial septostomy and lung transplantation can be considered. Recently it has been shown that similar pharmacological strategies may be effective also in other forms of chronic pulmonary hypertension. In patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension a pulmonary artery endarterectomy is a potentially curable method. In case of exhaustion of all options in advanced cases a lung transplantation is indicated. Because of serious prognosis, sophisticated diagnostic and frequently a complicated therapy it is necessary to concentrate the care of patients with pulmonary hypertension to specialized centers.

Key words: pulmonary hypertension, conventional therapy, specific pharmacotherapy, pulmonary artery endarterectomy.

Interní Med. 2008; 10 (9): 392–396

Úvod

Chronická plicní hypertenze je syndrom hemodynamicky definovaný jako zvýšení středního tlaku v plicnici nad 25 mmHg v klidu nebo nad 30 mmHg při zátěži. Příčinou tohoto syndromu může být řada stavů od prostého přenosu elevovaných tlaků v levém srdci až po rychle progredující komplikovaná primární onemocnění plicních cév.

Klinická klasifikace rozeznává 5 základních skupin chronické plicní hypertenze: plicní arteriální hypertenzi (PAH), plicní hypertenzi při srdečních onemocněních, plicní hypertenzi při respiračních onemocněních, chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi (CTEPH) a plicní hypertenzi z jiných příčin (13).

Vývoj léčebných postupů plicní hypertenze byl značně pomalý. Významnějšího rozvoje doznal až v posledních dvou desetiletích, a to zejména u PAH a CTEPH. V léčbě PAH byla úspěšně testována a posléze do praxe zavedena řada farmak, která pro-

střednictvím zásahu do klíčových patofyziologických mechanismů v rozvoji onemocnění ovlivní příznivě nejen kvalitu života a funkční zdatnost nemocných, ale především jejich prognózu. Propracování chirurgické léčby CTEPH učinilo z této klinické jednotky onemocnění, které lze na rozdíl od PAH nejen účinně léčit, ale v řadě případů také úspěšně vyléčit. Naopak bez významnějšího pokroku zůstává zatím ovlivnění plicní hypertenze u srdečních a respiračních onemocnění.

Léčba plicní arteriální hypertenze

PAH je primární onemocnění plicních arteriol, které je hemodynamicky charakterizováno prekapilární, v době diagnózy většinou již těžkou plicní hypertenzí.

Léčbu PAH lze zjednodušeně rozdělit na konvenční, specifickou a nefarmakologickou.

Konvenční léčbou se rozumí terapie srdečního selhání, chronická antikoagulace a podání blokátorů

kalciových kanálů. Diuretika zlepšují především symptomy. Oxygenoterapie zlepšuje zásobení periferních tkání kyslíkem. Tenzi v plicnici zásadněji neovlivňuje. Digitalis není v současné době běžnou součástí farmakoterapie PAH. Chronická antikoagulační léčba zlepšuje prognózu nemocných a je indikována u středně těžké a těžké PAH (7). Léčba vysokými dávkami vazodilatačních blokátorů kalciových kanálů je indikována pouze v případě zachovalé vazoreaktivity. Pozitivní vazodilatační test pozorujeme u necelých 5–10 % nemocných s PAH. Dlouhodobé odpovědi na vazodilatační léčbu blokátory kalciových kanálů, která je charakteristická mj. zlepšením symptomů do stadia NYHA I a II, dosáhneme pouze asi u poloviny akutních respondérů (14). Při selhání léčby blokátory kalciových kanálů je nezbytná specifická farmakoterapie.

Jako specifická léčba PAH se označují analoga prostacyklinu, antagonisté receptorů pro endothelin a inhibitory fosfodiesterázy 5 (1).

Prostanoidy (epoprostenol, treprostinil, iloprost a beraprost) jsou potentní vazodilátory. Dále se vyznačují vlastnostmi protidestičkovými, antiproliferativními a pozitivně inotropními. Epoprostenol má velmi krátký biologický poločas, proto je nutno jej podávat formou dlouhodobé kontinuální infuze do centrálního žilního katétru. Roztok epoprostenolu je navíc termolabilní, proto je nezbytné jej během aplikace chladit. Treprostinil je poněkud stabilnější než epoprostenol. To umožňuje jeho podání v podobě subkutánní infuze. Při intoleranci podkožní aplikace lze treprostinil rovněž podávat intravenózně. Ve srovnání s epoprostenolem odpadá nutnost chlazení infuzní soustavy. Treprostinil je vzhledem ke své stabilitě vhodný také pro inhalační a perorální podání. Obě tyto formy aplikace jsou v současné době studovány. Iloprost je u PAH podáván inhalačně. Vyžaduje ultrazvukovou nebulizaci 10–12x denně. Jeví se zejména jako vhodný lék do kombinačních schémat. Efekt léčby beraprostem není příliš spolehlivě doložen, proto se používá spíše výjimečně především pro léčbu méně pokročilých stadií onemocnění.

Ze skupiny antagonistů receptorů pro endothelin je v léčbě PAH užíván bosentan, sitaxsentan a ambrisentan. Bosentan je duální antagonist receptorů pro endothelin. Působí antiproliferačně a vazodilatačně. Jeho efekt byl prokázán v řadě klinických studií u různých typů PAH. K důležitým nežádoucím účinkům patří hepatopatie, retence tekutin a teratogenita. Sitaxsentan a ambrisentan jsou selektivní antagonisté receptoru ET_A. Mají přibližně podobnou účinnost a nižší výskyt hepatopatie než bosentan.

Sildenafil je potentní a prakticky selektivní inhibitor PDE-5 (fosfodiesterázy 5) specifické k cGMP (cyklický guanosinmonofosfát). Inhibice degradace cGMP jako druhého posla v regulační kaskádě NO zesiluje relaxaci hladkých svalových vláken a vazodilataci. V léčbě PAH se užívá v dávkách 3x denně 20 mg. Řada nemocných vyžaduje posléze i vyšší dávky. Jako nadějná se rovněž rysuje možnost léčby PAH tadalafillem.

K nefarmakologickým postupům v léčbě PAH patří balónková atriální septostomie a transplantace plic (6). Atriální septostomie je intervenční metoda spočívající ve vytvoření umělé komunikace na úrovni síní se vznikem pravo-levého zkratu. Cílem intervence je zvýšení srdečního výdeje za cenu systémové desaturace. V zemích, kde specifická léčba PAH není k dispozici, je atriální septostomie často jedinou možnou terapeutickou intervencí. Jinde je indikována jako paliativní metoda a jako most k transplantaci u nemocných s refrakterním pravostranným srdečním selháním a synkopami. Transplantace plic představuje účinnou léčbu u nemocných v terminálním stadiu PAH po vyčerpání všech ostatních dostupných léčebných možností. Většina center indikuje transplantaci obou

plic. Transplantace srdce a plic je indikována téměř výlučně u komplexních vrozených srdečních vad. Jednoroční přežití po transplantaci plic pro PAH se pohybuje mezi 66 a 75 %.

U pacientů ve funkčním stadiu NYHA (II) a III se léčba PAH zahajuje bosentanem, alternativně sildenafilem. Ve funkčním stadiu NYHA IV je základem terapie intravenózní analog prostacyklinu. V řadě případů není odpověď na monoterapii optimální. Jednu z racionálních alternativ pak představuje kombinační léčba několika specifickými farmaky (2). V případě vyčerpání možností farmakoterapie padá v úvahu atriální septostomie a transplantace plic (obrázek 1).

Léčba plicní hypertenze při srdečních onemocněních

Plicní hypertenze nezřídka provází onemocnění myokardu nebo chlopní levého srdce. Přítomnost plicní hypertenze u levostranného srdečního selhání značně nepříznivě ovlivňuje prognózu. Mortalita těchto pacientů je až 3x vyšší než u nemocných bez plicní hypertenze.

U nemocných s plicní žilní hypertenzí je základem adekvátní léčba základního onemocnění levého srdce (diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, betablokátory, 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 (tlak v zaklínění do 22 mmHg, střední tlak v plicnici nad 35–40 mmHg, transpulmonální gradient nad 18–20 mmHg). Jako logická se pak nabízí otázka specifické léčby podobné jako u PAH.

Specifická vazodilatační léčba u nemocných s plicní žilní hypertenzí byla dosud zkoušena celkem neúspěšně. Zlepšení žilního návratu totiž může vést k dalšímu nárůstu levostranných plicních tlaků a k selhání levé komory.

Krátkodobé podání prostanoidů (epoprostenol, iloprost) a antagonistů receptorů pro endothelin (tezosentan, bosentan) vedlo sice k poklesu středního tlaku v plicnici, tlaku v zaklínění a ke zvýšení srdečního výdeje, ne však ke zlepšení mortality.

Existují spíše kazuistická sdělení o příznivém účinku sildenafilu u kandidátů transplantace srdce (3). Na základě těchto kusých zpráv však ani sildenafil nelze v této indikaci obecně doporučit.

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. Zlepšení symptomů je u těchto nemocných provázeno poklesem plicního žilního tlaku.

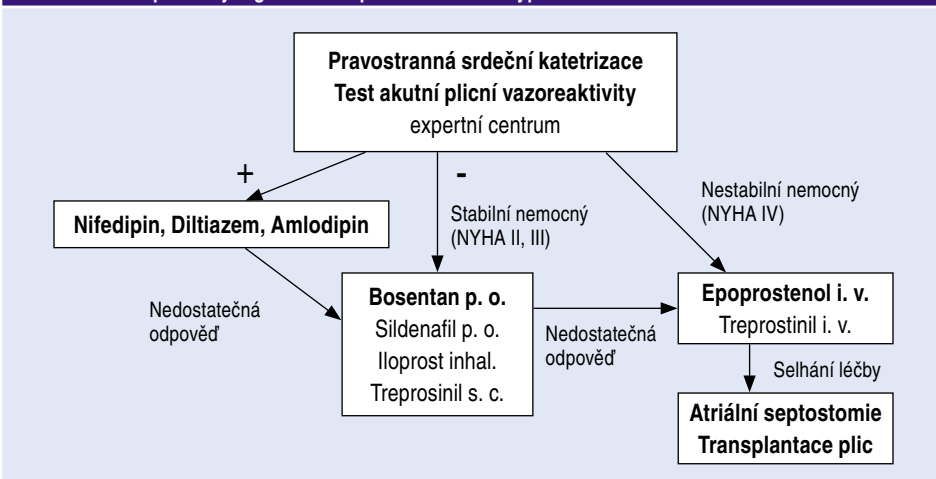
Pokles plicní cévní rezistence po transplantaci srdce závisí na její tíži před výkonem. U pacientů s těžší plicní rezistencí před operací může její pokles trvat i několik let.

Léčba plicní hypertenze při plicních onemocněních

Chronická obstrukční plicní nemoc je v 8–10% komplikována plicní hypertenzí, většinou lehkou. Terapie předpokládá adekvátní léčbu základního onemocnění. Oxygenoterapie je pak jediný způsob léčby, který prokazatelně brání progresi plicní hypertenze a zlepšuje prognózu nemocných (11). Efekt léčby kyslíkem spočívá především ve zlepšení oxygenace tkání. Při dlouhodobé domácí oxygenoterapii je rozhodující délka inhalace. Venepunkce vede ke zlepšení hemodynamiky a ke krátkodobému zlepšení tolerance zátěže. Indikována je u nemocných s hematokritem vyšším než 55, cílem je dosažení hematokritu kolem 50.

Intersticiální plicní procesy vedou k plicní hypertenzi většinou až v pokročilém stadiu, 60–70% těchto pacientů má v terminálním stadiu své nemoci známky plicní hypertenze, která je typicky lehká. Její léčba je obtížná, i při adekvátní terapii základ-

Obrázek 1. Terapeutický algoritmus u plicní arteriální hypertenze



ního onemocnění perzistuje, nezřídka progreduje a vede k rozvoji cor pulmonale (8). Vedle dlouhodobé domácí oxygenoterapie přichází v úvahu také transplantace plic.

Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) je charakterizován mnohočetnými apnoickými pauzami, epizodami hlasitého chrápání a excesivní denní spavostí. Plicní hypertenzi má asi 12 % pacientů s OSA. Bývá nejčastěji mírná a léčbu nevyžaduje. Její přítomnost je však dokladem manifestace dalších komplikací OSA (arteriální hypertenze, poruchy srdečního rytmu, ischemie myokardu), a tedy nutnosti jeho léčby (režimová opatření, léčba kontinuálním přetlakem, chirurgická léčba) (12).

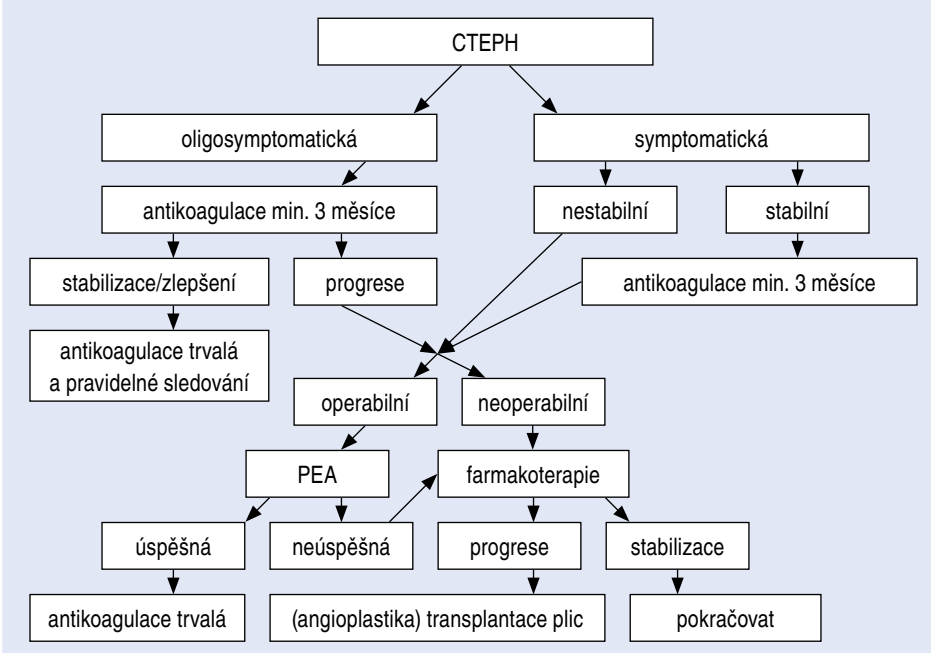
Léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze

CTEPH je důsledkem postupné obstrukce plicních cév při opakovaných embolizacích. Pro CTEPH je typický nález intraluminálně organizovaných trombů, stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice. Důsledkem je nárůst tlaků v plicnici, plicní cévní rezistence a pravostranné srdeční selhání. Vedle tromboembolické obstrukce větví plicnice se však na rozvoji plicní hypertenze podílejí další změny zahrnující remodelaci plicních cév a sekundární trombózy in situ.

Pokud zjišťujeme při akutní plicní embolii systolický tlak v plicnici vyšší než 50 mmHg, velmi pravděpodobně se již jedná o CTEPH. Je indikována chronická antikoagulační léčba s cílovým INR 2,5 až 3. Často pak dochází ke zlepšení hemodynamiky a funkční zdatnosti. Asymptomatické nebo oligosymptomatické nemocné s přetrvávající lehkou plicní hypertenzí a normální funkcí pravé komory je vhodné pravidelně echokardiograficky monitorovat. Pokud po tříměsíční antikoagulační léčbě přetrvává významnější plicní hypertenze, je nezbytné definitivní vyšetření s otázkou vhodné léčebné strategie. Léčbou volby je chirurgická endarterektomie plicnice (PEA).

PEA představuje potenciálně kurativní metodu pro pacienty s CTEPH, především při postižení centrálních větví plicnice (9). Principem operace je odstranění organizovaného fibrotizovaného trombu s částí cévní stěny plicnice. Výkon se provádí ze sternotomie v mimotělním oběhu a v hluboké hypotermii. Pro úspěch operace je nezbytná vizualizace distálních větví plicnice. Ta je v případě CTEPH komplikována výrazným kolaterálním přítokem z bronchiálních tepen. Proto se vlastní endarterektomie, která trvá 20–30 minut vpravo a 20–30 minut vlevo, provádí v kompletní cirkulační zástavě. Jako ochrana mozku slouží hypotermie. Klíčová kritéria pro výběr pacientů k operaci představuje funkční zdatnost, tíže plicní hypertenze a chirurgická dostupnost trombotické obstrukce. Indikováni jsou symptomatictí nemocní, kteří mají

Obrázek 2. Terapeutický algoritmus u chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH – chronická tromboembolická plicní hypertenze, PEA – endarterektomie plicnice)



plicní cévní rezistenci vyšší jak 500–800 dyn.s.cm⁻⁵ po alespoň tříměsíční účinné antikoagulační léčbě. Úspěšná operace vede v důsledku signifikantního poklesu plicní cévní rezistence ke zlepšení funkční zdatnosti, zvýšení srdečního výdeje, zlepšení funkce pravé komory a ke zmenšení nebo i vymizení sekundární trikuspidální regurgitace. Dlouhodobá antikoagulační léčba po operaci je všeobecně akceptovaným standardem, některá pracoviště rovněž implantují kavální filtr. Pětileté přežívání po PEA se pohybuje mezi 75 % až 80 %. V posledních 20 letech bylo provedeno zhruba 4000 operací a mortalitu se podařilo redukovat na 5–10 % (5). Nejvyšší počet výkonů s nejnižší mortalitou připadá na pracoviště v San Diegu v USA. V České republice je komplexní péče o nemocné s CTEPH soustředěna do Kardiocentra Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kde byl program PEA zahájen v roce 2004 (10). Do května 2008 zde bylo operováno celkem 82 nemocných z ČR a Slovenska s výsledky srovnatelnými s renomovanými zahraničními centry.

V posledních letech se u CTEPH studuje účinek specifické farmakoterapie užívané k léčbě PAH. Farmakoterapie může být u CTEPH indikována v několika případech: pokud je kontraindikována PEA pro postižení periferie plicních cév nebo pro přítomnost komorbidit významně zvyšujících riziko výkonu, dále jako terapeutický most k operaci k ovlivnění nepříznivých hemodynamických parametrů před PEA a konečně u významné reziduální plicní hypertenze po PEA (4). Dosud jediná multicentrická randomizovaná placebem kontrolovaná studie u CTEPH byla provedena s bosentanem, který zlepšil hemodynamiku a stabilizoval funkční zdatnost u nemocných

nevhodných k PEA nebo s reziduální plicní hypertenzí po provedené operaci.

Transplantace plic může představovat určitou alternativu pro část nemocných nevhodných k PEA. Dlouhodobé přežívání po transplantaci je však podstatně horší než po PEA (obrázek 2).

Závěr

Úspěchy v léčbě PAH a CTEPH jsou hlavní příčinou zvýšeného zájmu o problematiku chronické plicní hypertenze v poslední době. Velkým problémem však nadále zůstává mnohdy pozdní stanovení diagnózy. To je pak klíčovou příčinou zhoršených vyhlídek nemocného i přes všechnu dostupnou terapii.

U nemocných s plicní hypertenzí u srdečních a zejména plicních onemocnění, jejíž tíže neodpovídá základnímu onemocnění, je zásadní pečlivá diferenciální diagnostika. Jejím cílem je vyloučit specificky léčitelné formy plicní hypertenze (PAH, CTEPH).

Komplikovanost diagnostiky a léčby plicní hypertenze vede k nutnosti ji koncentrovat do specializovaných center s multidisciplinárním zázemím a bohatými zkušenostmi. V České republice je péče o tyto pacienty soustředěna do Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kam také směřuje komplexní léčba CTEPH, a do Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze.

MUDr. Pavel Jansa

Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK
U nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: p.jansa@email.cz

Literatura

1. Barst RJ. Medical therapy for pulmonary hypertension. An overview of treatment and goals. *Clin Chest Med* 2001; 22: 509–515.
2. Benza RL, Park MH, Keogh A, et al. Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 437–446.
3. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, et al. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation*, 2002; 106: 1097–1103.
4. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 594–600.
5. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637–648.
6. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, et al. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2004; 126: 63S–71S.
7. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–587.
8. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusing capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650–656.
9. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary thromboendarterectomy. Experience and results in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457–1464.
10. Lindner J, Jansa P, Kunstyr J, et al. Implementation of a new programme for the surgical treatment of CTEPH in the Czech Republic – pulmonary endarterectomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 528–531.
11. Medical Research Council Working Party: Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*, 1981; i: 681–686.
12. Schäfer H, Hasper E, Ewig S, et al. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea: time course and associated factors. *Eur Respir J* 1998; 12: 679–684.
13. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 5S–12S.
14. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–2111.