



Doporučené postupy vycházejí ze soudobých poznatků lékařské vědy a považují se za postupy lege artis. Jedná se však o doporučení, nikoliv 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 odchýlí.

Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní arteriální hypertenze v ČR

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

Centrum pro plicní arteriální hypertenzi, II. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika, *Deutsches Herzzentrum und I. Medizinische Klinik, Technische Universität, München, BRD, **III. chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česká republika

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 (PPH) 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 hypoxemii, 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. PAH představuje heterogenní skupinu chorob, pro něž je společná přítomnost prekapilární plicní hypertenze, plexiformní arteriopatie a zejména 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*).

Adresa: MUDr. Pavel Jansa, Centrum pro plicní arteriální hypertenzi, II. interní klinika, VFN a II. LF UK, U nemocnice 2, 128 02 Praha 2, Česká republika, e-mail: p.jansa@email.cz

2. EPIDEMIOLOGIE PAH

Roční incidence **idiopatické a familiární PAH** v západní populaci se odhaduje na 1–2 případy na 1 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 PAH pohybuje od 6 do 60 %, nejčastěji u varianty CREST (kalcinóza, Raynaudův fenomén, ezofageální dysmotilita, sklerodaktylie, teleangiektázie). 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 PAH 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 PAH

Rozvoj PAH je pravděpodobně dán **kombinací faktorů** genetických a zevních. Asi u 60 % případů familiární PAH, u 25 % případů idiopatické PAH a u 10 % nemocných s PAH 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 (transformují-

cí růstový faktor). Defekt způsobený mutací genu může vést k nekontrolované proliferaci, jejímž ekvivalentem je pravděpodobně progresivní remodelace plicních cév u PAH. Kromě mutace v genu pro receptor BMPR II je také pravděpodobný podíl down-regulace tohoto receptoru v důsledku nadprodukce angiotensinu-1.

U nemocných s PAH nalézáme řadu dalších abnormalit. **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 trombozy in situ**.⁽⁹⁾

Vyvolávající faktor u idiopatické a familiární PAH není znám. V ostatních případech PAH 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 PAH 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 abnormalit nemůže sama o sobě vysvětlit patofyziologii PAH, poznání dílčích mechanismů umožňuje alespoň paliativní terapeutickou intervenci. Dokladem toho je např. úspěšná léčba analogy prostacyklinu nebo antagonisty endotelinových receptorů.

Tabulka I

WHO klasifikace plicní hypertenze

1. Plicní arteriální hypertenze (PAH)
 - 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-tryptofan, kokain,
některá chemoterapeutika), glykogenózou I. typu,
Gaucherovou chorobou, hemoglobinopatiemi,
myeloproliferativními onemocněními,
onemocněními štítné žlázy, hereditární
hemoragickou teleangiektázií (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 hypoxemii
 - 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 dysplázie)
4. Plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo
embolické nemoci
 - 4.1. Trombotická obstrukce proximálních plicních
tepen
 - 4.2. Trombotická 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

4. KLINICKÝ OBRAZ PAH

Většina **příznaků** u nemocných s PAH souvisí se zvýšením tlaku v plicnici. Nejsou specifické pro PAH 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 PAH a odpovídá nálezu 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 ecalového rytmu. Třetí ozva bývá přítomna v pokročilých stadiích onemocnění. Může být slyšitelný šelest trikuspidální a pulmonální regurgitace. U většiny nemocných je zvýšená náplň krčních žil a hmatná systolická pulsace v prekorдию 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 PAH

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

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	36–45	46–60
Těžká	> 45	> 60

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⁾ Znamky hypertrofie pravé komory jsou pro plicní hypertenzi specifické, ale málo senzitivní.

5.2. RTG hrudníku

Na RTG hrudníku je u pacientů s PAH 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 nález RTG.

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 PAH 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, která vysvětlí přítomnost plicní hypertenze. Pacienti s těžkou

PAH mohou mít mírnou restriktivní ventilační poruchu a zejména sníženou difuzní kapacitu.⁽²²⁾

Při vyšetření krevních plynů u nemocných s PAH zjišťujeme chronickou respirační alkalózu a hypoxemii. Nález těžké hypoxemie většinou souvisí s nízkým minutovým srdečním výdejem nebo s přítomností pravo-levého zkratu při otevřeném foramen ovale.

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 (oběžní nemocní s excesivní denní spavostí a nočním chrápáním). Plicní hypertenzi má 20–40 % těchto pacientů.

5.9. Angiografie

Angiograficky u pacientů s PAH 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 PAH zjišťujeme prekapilární plicní hypertenzi, většinou těžkou. 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 adenozin (*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 pozitivity, při dosažení maximální dávky testovaného vazodilatancia, při manifestaci nežádoucích účinků testovaného vazodilatancia. 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 min nebo o více než 40 % vstupních hodnot a pokles tepové frekvence pod 65 za min.

Test akutní plicní vazodilatace je pozitivní jen asi u 13 % nemocných s PAH. Je známo, že akutní vazoreaktivita nemusí predikovat chronickou vazoreaktivitu, ta je přítomna pouze asi u 7 % pacientů s PAH. Navíc se ukazuje, že na chronickou vazoreaktivitu lze z akutní vazoreaktivity usuzovat pouze u idiopatické PAH a u PAH 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 PAH 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 norepinefrinu, endotelinu-1 a kyseliny močové.

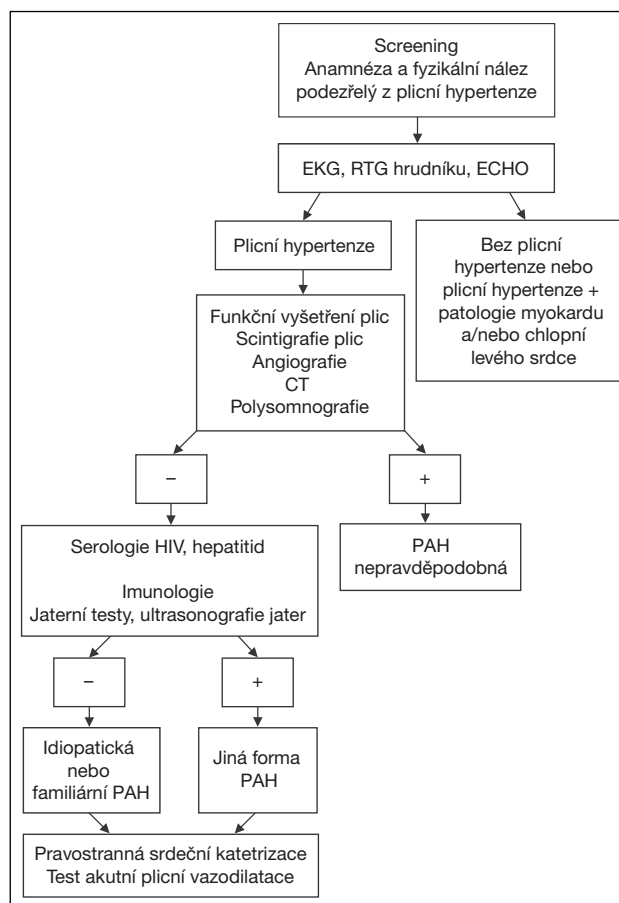
5.12. Hodnocení funkčního stavu

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 ujit za 6 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 reprodukcibilnější údaje podá **spiroergometrie**.

5.13. Plicní biopsie

Plicní biopsie není při diagnostice PAH ve většině případů indikována. Diagnózu PAH lze stanovit s dostatečnou pravděpodobností na základě neinvazivních a hemodynamických vyšetření. Biopsie je indi-



Obr. 1 Algoritmus diagnostiky PAH

PAH – plicní arteriální hypertenze

kována 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 jednou ročně. Rovněž je u těchto nemocných vhodné vyšetřovat DLCO (difúzní kapacita pro CO) 1–2× 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.

Tabulka III

Vazodilatancia používaná při testu akutní plicní vazodilatace

Přípravek	Iniciální 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
Adenozin i. v.	50 µg/kg/min	350 µg/kg/min	dávku zvýšit každých 10 min o 50 µg/kg/min

ppm – parts per milion

Asymptomatické příbuzné prvního stupně u pacientů s PAH 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 6 měsíců. Při manifestaci symptomů nebo při progresi plicní hypertenze má být pacient dále vyšetřen a případně léčen ve specializovaném centru jako nemocný se suspektní PAH.⁽¹⁸⁾

5.15. Diagnostický algoritmus

Účelem diagnostického algoritmu je vyloučení jiných typů plicní hypertenze (obrázek 1). 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, případně průkaz broncho-pulmonálních kolaterál, v nejasných případech plicní angiografie.⁽¹⁹⁾

6. LÉČBA PAH

6.1. Rozdělení

PAH je nevyléčitelné 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 antikoagulace, 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 katetru 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 PAH.⁽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 PAH 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:⁽²³⁾

- A – existují alespoň dvě randomizované kontrolo-

vané 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 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 veno-okluzivní nemocí a plicní kapilární hemangiomatózou. Doporučují se vysoké, maximálně tolerované dávky. Dávkování je však velmi individuální (tabulka IV).⁽²⁴⁾

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 tachykardii. Každou další hodinu se podá opět tato dávka až do dosažení účinné dávky. V chronické léčbě se pak volí 50 % účinné dávky 3–4krát denně.

6.2.2. Antikoagulace

Indikace antikoagulační léčby u PAH vychází z dokumentovaného prokoagulačního stavu, nálezu trombózy in situ u těchto nemocných, a tří retrospektivních léčebných studií.⁽²⁵⁾ Cílové INR při léčbě antagonisty vitamínu K se má pohybovat kolem 2. U PAH 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 PAH 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.

Tabulka IV
Dávkování blokátorů kalciových kanálů u PAH

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

PAH – plicní arteriální hypertenze

Diuretika také zvyšují viskozitu krve a tak potencují riziko trombotických komplikací.⁽²⁶⁾

Klíčková 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

Presvědčivé klinické údaje, které by opravňovaly k chronické léčbě digoxinem u PAH, scházejí. Digoxin může u nemocných s PAH v případě současné systolické dysfunkce levé komory a tachyibrilace s ní zlepšit systolickou funkci pravé komory. U ostatních nemocných by neměl být součástí léčebného schématu.⁽²⁶⁾

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.⁽²⁷⁾

K léčbě jsou indikováni ti pacienti s PAH, kteří mají v klidu PaO_2 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 PaO_2 alespoň o 1 kPa. PaCO_2 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 hypoxemie, desaturace pouze při nánamaze a ve spánku a nespolupracující nemocný.

6.3. Epoprostenol

Epoprostenol je stabilní analog prostacyklinu. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasů je nutno lék podávat formou trvalé kontinuální infuze do centrálního žilního katetru. 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.⁽²⁸⁾ Vazodilatační účinky epoprostenolu na plicní cirkulaci u pacientů v pokročilém stadiu PAH nejsou podstatné. Důležité je především působení antiproliferační, antiagregační a pozitivně inotropní.

Dlouhodobá kontinuální infuzní léčba epoprostenolem je indikována u nemocných s PAH ve III. a IV. stadiu funkční klasifikace NYHA, kteří nejsou respondéry na základě testu akutní plicní vazodilatace, případně u nichž došlo k selhání vazodilatační léčby blokátory kalciových kanálů. Počáteční dávka epoprostenolu pro dlouhodobou infuzní léčbu se určí titrací léku. Dlouhodobá infuze do centrálního žilního katetru 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 počá-

teční 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 katetru, trombóza katetru, a dále riziko poruchy infuzní pumpy. Náhlé přerušeni infuze v důsledku poruchy pumpy nebo obstrukce katetru 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 katetru, 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. Beraprost

Beraprost je perorální stabilní analog prostacyklinu. Podává se 4x denně. Jeho účinek je prokázán především u nemocných s méně pokročilým onemocněním.⁽²⁹⁾ Schází průkaz dlouhodobého účinku. V současné době je registrován pouze v Japonsku.

6.5. Iloprost

Iloprost je stabilní analog prostacyklinu podávaný inhalačně, případně intravenózně. Kontinuální intravenózní infuze je pravděpodobně stejně účinná jako léčba epoprostenolem, schází 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 zanedbatelné.⁽³⁰⁾

U pacientů s PAH a chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí je prokázáno zlepšení tolerance zátěže a hemodynamiky po 12 týdnech léčby, po dvou letech léčby je prokázána stabilizace hemodynamiky, funkční zdatnosti a zlepšení prognózy.

V nejbližší době se očekává registrace inhalační aplikace iloprostu v Evropské unii pro léčbu idiopatické a familiární PAH ve funkčním stadiu NYHA III. Intravenózní aplikace iloprostu je schválena pouze na Novém Zélandu.

6.6. Treprostinil

Treprostinil je stabilní tricyklický benzidinový analog prostacyklinu, který je podáván ve formě kontinuální subkutánní infuze. Roztok není nutno před aplikací ředit. Při subkutánní aplikaci odpadá nutnost implantace centrálního žilního katetru, a tím také řada komplikací plynoucích z permanentního žilního vstupu.

Při léčbě treprostinilem dochází ke zlepšení tolerance zátěže a ke zlepšení hemodynamických parametrů.⁽³¹⁾ 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 vnímána.

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 dosažena 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.

6.7. Bosentan

Bosentan je neselektivní antagonist receptorů pro endothelin-1 (receptory ET_A a ET_B), má větší afinitu k receptoru ET_A. Léčba bosentanem u nemocných s PAH vede ke zlepšení funkční zdatnosti, ke zlepšení hemodynamických parametrů a také ke zlepšení prognózy.⁽³²⁾

Doporučené dávkování je 62,5 mg 2× denně po dobu čtyř týdnů a dále 125 mg 2× 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 přerušeni léčby. Přípravek dále vzácně navozuje anemii, interaguje s podáváním cyklosporinu A a je teratogenní.

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

6.8. Sildenafil

Sildenafil je perorální selektivní inhibitor fosfodiesteráz 5 a 6. Sildenafil potencuje vazodilatační účinek prostacyklinu.⁽³³⁾ V současné době probíhá multicentrická studie se sildenafilem u plicní arteriální hypertenze jako monoterapie a jako kombinovaná léčba s epoprostenolem. Dlouhodobé podání však může být zásadním způsobem komplikováno ireverzibilním poškozením retiny při inhibici fosfodiesterázy 6.

Sildenafil zatím není pro léčbu PAH registrován.

6.9. Perkutánní balonková atriální septostomie

Perkutánní balonková atriální septostomie je invazivní terapeutickou metodou, při níž je katetrizačně vytvořen arteficiální pravo-levý zkrat na úrovni mezišňového septa. Hemodynamickým účinkem je bezprostřední zvýšení srdečního výdeje a omezení žilního městnání, spojené 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.⁽³⁴⁾

K léčbě jsou indikováni nemocní, kteří splňují tato kritéria:

- intaktní mezisiňová 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 méně jak 40 %,
- saturace tepenné krve kyslíkem nejméně 90 %.

6.10. Transplantace plic

Transplantace plic představuje účinnou léčbu u nemocných v terminálním stadiu PAH po vyčerpání všech ostatních dostupných léčebných možností. Není bezpodmínečně nutné provádět transplantaci srdce a plic, neboť ze zkušeností u nemocných s tromboembolickou plicní hypertenzí, kteří podstoupili trombendarrektomii, 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 plice. Vysoká operační mortalita (16–29 %) je dána závažností základního onemocnění. Jeden rok přežívá 65–75 %, tři roky v 55–60 % a pět let 40–45 % operovaných.⁽³⁵⁾

Nemocní ve stadiu NYHA IV mají být na čekací listinu zařazeni současně se zahájením léčby prostacyklinem. 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.⁽³⁶⁾ 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.

6.11. Podpůrná opatření

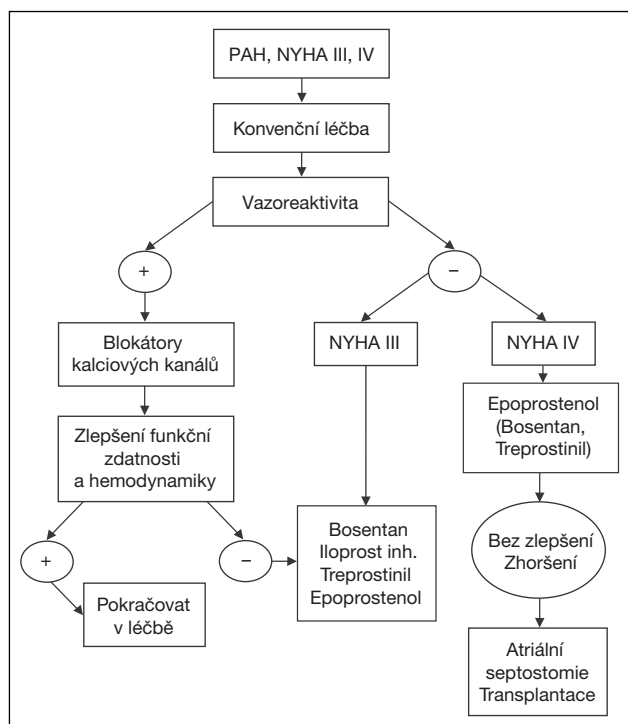
Z režimových opatření je nutný klidový režim. Není vhodný pobyt ve vysokých nadmořských výškách.

Těhotenství se zásadně nedoporučuje, neboť zhoršuje významně hemodynamické poměry u nemocných s PAH. Některé přípravky užívané v léčbě PAH 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 PAH 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 PAH a jeho spolupráci s obdobnými organizacemi v zahraničí.



Obr. 2 Algoritmus léčby PAH

PAH – plicní arteriální hypertenze

6.12. Strategie léčby

Přes veškerý pokrok ve farmakoterapii má léčba PAH stále do jisté míry charakter paliativní terapie, ač některé léčebné postupy zlepšují přežívání nemocných. Klinické studie realizované v posledních třech letech sledovaly většinou tříměsíční účinek 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. Léčba každého pacienta s PAH může být provázena nepředpokladanými vedlejšími účinky, proto vyžaduje velkou obezřetnost při její indikaci, zahájení i vedení.

Algoritmus léčby PAH (obrázek 2) se na základě doporučení 3. symposia WHO o PAH 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 PAH do specializovaných center.⁽³⁷⁾

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.

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 stádium 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 PAH

Prognóza neléčené PAH není závislá na věku, pohlaví a délce trvání symptomů v době stanovení diagnózy. Jako průměrná doba přežití od stanovení diagnózy se uvádí 2,8 roku. Průměrné přežití ve stadiu NYHA

Tabulka V

Nové farmakoterapeutické možnosti PAH podle účinku dokumentovaného v kontrolovaných klinických studiích

Přípravek	Způsob podání	Hlavní nežádoucí účinky	Počet studií	Skupina	Registrace
Epoprostenol	i. v. kontinuálně	sepe	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	sepe	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	–

IV je šest měsíců, ve stadiu NYHA III 2,5 roku, ve stadiu NYHA I a II asi 5 let.⁽³⁸⁾

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 řádově několik týdnů.

K prognosticky nepříznivým echokardiografickým známkám patří dilatace pravé síně a přítomnost perikardiálního výpotku. K dalším prognosticky nepříznivým známkám 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, norepinefrinu, 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 5 let. Léčba prostatickým 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 PAH 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 hypoxemii 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 PAH 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 2–3 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 1–2 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;4:46–9.
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 June 2003.
4. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:2781–91.
5. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999;67:1087–93.
6. Mehta NJ, Ijaz KA, Rajal N, et al. HIV-related pulmonary hypertension analytic review of 131 cases. *Chest* 2000;118:1133–41.
7. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;335:609–16.
8. De Caestecker M, Meyrick B. Bone morphogenetic proteins, genetics and the pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Respir Res* 2001;2:193–7.
9. Fishman AP. Etiology and pathogenesis of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:242S–247S.
10. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993;104:236–50.
11. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002;121:513–8.
12. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214–9.
13. Galie N, Torbicki A. Pulmonary arterial hypertension: New ideas and perspectives. *Heart* 2001;85:475–80.
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 June 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;108:844–8.
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;161:487–92.
18. Newman JH. Genetic testing and counselling, presymptomatic screening, nomenclature of genetic PAH. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23–25 June 2003.
19. McGoon MD. Diagnostic algorithms. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23–25 June 2003.

- sium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23–25 June 2003.
20. Galie N, Manes A, Branzi A. Emerging medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45:213–24.
 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. Minai OA, Dweik RA, Arroliga AC. Manifestation of scleroderma pulmonary disease. *Cloj Chest Med* 1998;19:713–31.
 23. Seeger W. Evidence from clinical trials. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23–25 June 2003.
 24. 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.
 25. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580–7.
 26. Klings ES, Farber H. Current management of primary pulmonary hypertension. *Drugs* 2001;61:1945–56.
 27. 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;131:493–8.
 28. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296–301.
 29. 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;39:1496–502.
 30. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.
 31. 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;165:800–4.
 32. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
 33. 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;108:2066–9.
 34. Sandoval J. Ballon atrial septostomy. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23–25 June 2003.
 35. Pielsticker EJ, Martinez FJ, Rubenfire M. Lung and heart-lung transplant practice patterns in pulmonary hypertension centers. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1297–304.
 36. Klepetko W. Lung transplantation. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23–25 June 2003.
 37. Galie N. Treatment algorithm. 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension, Venice, 23–25 June 2003.
 38. 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;115:343–9.