

## Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie

Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension

The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology  
*Eur Heart J* 2004;25:2243–2278

### Pracovná skupina Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie

Členovia pracovnej skupiny: Nazzareno Galiè (predseda)<sup>1</sup> (Taliansko), Adam Torbicki (Poľsko), Robyn Barst (USA), Philippe Dartevelle (Francúzsko), Sheila Haworth (Veľká Británia), Tim Higenbottam (Veľká Británia), Horst Olschewski (Nemecko), Andrew Peacock (Veľká Británia), Giuseppe Pietra (Švajčiarsko), Lewis J. Rubin (USA), Gerald Simonneau (spolupredseda) (Francúzsko)

Komisia ESC pre praktické odporúčania (KPO): Silvia G. Priori (predsedníčka) (Taliansko), Maria Angeles Alonso Garcia (Španielsko), Jean-Jacques Blanc (Francúzsko), Andrzej Budaj (Poľsko), Martin Cowie (Veľká Británia), Veronica Dean (Francúzsko), Jaap Deckers (Holandsko), Enrique Fernandez Burgos (Španielsko), John Lekakis (Grécko), Bertil Lindahl (Švédsko), Gianfranco Mazzotta (Taliansko), Keith McGregor (Francúzsko), João Morais (Portugalsko), Ali Oto (Turecko), Otto A. Smiseth (Nórsko)

Recenzenti dokumentu: Gianfranco Mazzotta (koordinátor recenzentov KPO) (Taliansko), Joan Albert Barbera (Španielsko), Simon Gibbs (Veľká Británia), Marius Hoepfer (Nemecko), Marc Humbert (Francúzsko), Marc Naeije (Belgicko), Joanna Pepke-Zaba (Veľká Británia)

### Obsah

Predhovor .....	171
Úvod .....	171
Klinická klasifikácia pľúcnej hypertenzie .....	172
Idiopatická pľúcna artériová hypertenzia .....	172
Rizikové faktory a asociované chorobné stavy .....	172
Pľúcna venookluzívna choroba a pľúcna kapilárna hemangiomatóza .....	174
Klasifikácia systémovo-pľúcnych skratov .....	174
Patologická anatómia pľúcnej artériovej hypertenzie .....	174
Pľúcna artériopatia .....	174
Pľúcna okluzívna venopatia .....	175
Pľúcna mikrovaskulopatia .....	175
Patogenéza pľúcnej artériovej hypertenzie .....	175
Diagnostická stratégia .....	176
Klinické podozrenie na pľúcnu hypertenziu .....	177
Detekcia pľúcnej hypertenzie .....	177

<sup>1</sup> Korešpondujúci autor: Nazzareno Galiè, MD, Institute of Cardiology, University of Bologna, Via Massarenti, 9, 40138 Bologna, Taliansko. Tel. +39 051 349858; fax +39 0541 344859  
E-mail: n.galie@bo.nettuno.it, amanes@orsolamalpihgi.med.unibo.it (N. Galiè)

EKG .....	177
Röntgen hrudníka .....	177
Transtorakálna dopplerovská echokardiografia (TTE).....	177
Stanovenie klinickej triedy pľúcnej hypertenzie .....	178
Funkčné vyšetrenie pľúc a artériové krvné plyny .....	178
Ventilačno-perfúzna (V/Q) scintigrafia pľúc .....	178
Vysokorozlišovacie CT pľúc .....	178
Kontrastné špirálové CT pľúc, pľúcna angiografia a magnetická rezonancia .....	178
Zhodnotenie pľúcnej artériovej hypertenzie (typ, záťažová kapacita, hemodynamika) .....	179
Krvné vyšetrenia a imunológia .....	179
Ultrazvukové vyšetrenie brucha .....	179
Záťažová kapacita .....	179
Hemodynamika .....	179
Biopsia pľúc .....	180
Zhodnotenie závažnosti .....	180
Klinické ukazovatele .....	180
Záťažová kapacita .....	181
Echokardiografické parametre .....	181
Hemodynamika .....	181
Krvné vyšetrenia .....	181
Liečba .....	182
Úvod k úrovni dôkazu a indikačnej triede .....	182
Všeobecné opatrenia .....	182
Telesná aktivita .....	182
Cestovanie/nadmorská výška .....	183
Prevenia infekcií .....	184
Tehotenstvo, plánované rodičovstvo a postmenopauzálna hormonálna liečba .....	184
Hladina hemoglobínu .....	184
Súbežná medikácia .....	184
Psychologická starostlivosť .....	184
Elektívna chirurgia .....	184
Farmakologická liečba .....	184
Perorálna antikoagulačná liečba .....	184
Diuretiká .....	185
Kyslík .....	185
Digitalis a dobutamín .....	185
Blokátory kalciového kanála .....	185
Syntetický prostacyklín a analógy prostacyklínu .....	186
Epoprostenol .....	186
Treprostínil .....	188
Beraprost sodný .....	188
Inhalačný iloprost .....	189
Intravenózne iloprost .....	189
Antagonisty receptora pre endotelín-1 .....	189
Bosentan .....	189
Sitaxentan .....	191
Ambrisentan .....	191
Inhibítory fosfodiesterázy typu 5 .....	191
Sildenafil .....	191
Kombinovaná liečba .....	191
Intervenčné postupy .....	192

Balóniková atriálna septostómia .....	192
Transplantácia pľúc .....	192
Liečebný postup .....	192
Špeciálne stavy .....	194
Pľúcna artériová hypertenzia v pediatrii .....	194
Pľúcna artériová hypertenzia asociovaná s Eisenmengerovým syndrómom .....	195
Portopulmonálna hypertenzia .....	195
Pľúcna artériová hypertenzia asociovaná s infekciou HIV .....	197
Pľúcna artériová hypertenzia asociovaná s ochoreniami spojivového tkaniva .....	197
Pľúcna venookluzívna choroba a pľúcna kapilárna hemangiomatóza .....	198
Podakovanie .....	199
Zoznam skratiek .....	200

## Predhovor

Cieľom odporúčaní a dokumentov konsenzu odborníkov je predstaviť všetky relevantné dôkazy o príslušnej otázke s cieľom pomôcť lekárom zvážiť prospech a riziko jednotlivých diagnostických alebo terapeutických postupov. Mali by byť nápomocní pri každodennom prijímaní rozhodnutí.

V ostatných rokoch Európska kardiologická spoločnosť (ESC), rozličné organizácie a ďalšie príbuzné spoločnosti vydali množstvo odporúčaní a dokumentov konsenzov odborníkov. Táto kvantita môže znamenať ohrozenie vplyvu a platnosti odporúčaní, ktoré môžu byť zaručené len v prípade, ak sa k nim dospelo v nespochybniteľnom rozhodovacom procese. Toto je jeden z dôvodov, prečo ESC a iné spoločnosti vydali smernice na formulovanie a vydávanie odporúčaní a dokumentov konsenzov odborníkov.

Napriek skutočnosti, že štandardy na vydávanie kvalitných odporúčaní a dokumentov konsenzov odborníkov sú definované dobre, nedávny prieskum odporúčaní a dokumentov konsenzov odborníkov publikovaných v recenzovaných časopisoch v rokoch 1985 až 1998 ukázali, že vo veľkej väčšine prípadov sa nedodržiavali metodologické štandardy. Preto je veľmi dôležité prezentovať smernice a odporúčania v takom formáte, aby ich bolo možné jednoducho interpretovať. Následne sa musia kvalitne realizovať ich implementačné programy. Vykonali sa pokusy zistiť, či odporúčania zvyšujú kvalitu klinickej praxe a využívanie zdravotníckych zdrojov.

*Komisia Európskej kardiologickej spoločnosti pre praktické odporúčania (KPO)* dohliada na prípravu *odporúčaní a dokumentov konsenzu odborníkov*, ktoré vydávajú pracovné skupiny, odborné skupiny alebo panely konsenzu a koordinuje ju. Vybraných odborníkov týchto písomných panelov požiada o poskytnutie priznaní o všetkých svojich možných vzťahoch, ktoré bolo možné vnímať ako reálny alebo potenciálny konflikt záujmov. Tieto priznania sa archívujú v Európskom dome srdca, ústredí ESC. Komisia je tiež zodpovedná za podporu schválenia týchto odporúčaní a dokumentov konsenzu odborníkov alebo vyhlásení.

Pracovná skupina zatriedila a usporiadala užitočnosť alebo účinnosť odporúčaných postupov alebo terapeutických zákrokov a úroveň dôkazov, ako je uvedené v nasledovných tabuľkách:

Indikačné triedy	
Trieda I	Dôkaz alebo všeobecná zhoda, že príslušný diagnostický/liečebný postup je prospešný, užitočný a účinný
Trieda II	Rozporné dôkazy alebo rozchádzajúce sa názory na užitočnosť/účinnosť liečebného postupu
Trieda IIa	Prevaha dôkazu/názoru je na strane užitočnosti/účinnosti
Trieda IIb	Užitočnosť/účinnosť menej dobre podporujú dôkazy/názory
Trieda III*	Dôkaz alebo všeobecná zhoda, že liečebný prostriedok nie je užitočný/účinný a v niektorých prípadoch môže byť škodlivý

\* ESC neodporúča používať triedu III

Úroveň dôkazu	
Úroveň dôkazu A	Údaje odvodené z viacerých randomizovaných klinických štúdií alebo metaanalýz
Úroveň dôkazu B	Údaje odvodené z jednej randomizovanej klinickej štúdie alebo veľkých nerandomizovaných štúdií
Úroveň dôkazu C	Názorový konsenzus odborníkov alebo malých štúdií, retrospektívnych štúdií, registrov

## Úvod

Pľúcna artériová hypertenzia (PAH) sa definuje ako skupina chorôb, ktorú charakterizuje postupné zvyšovanie pľúcnej vasikulárnej rezistencie (PVR), čo vedie k zlyhaniu pravej komory a predčasnej smrti (1). Očakávaná stredná dĺžka života pacientov s idiopatickou PAH (IPAH), v minulosti uvádzanou pod názvom primárna pľúcna hypertenzia (PPH), predtým, ako sa dostali na trh prostriedky špecifické (cielené) pre toto ochorenie, bola v strede osemdesiatych rokov 20. storočia 2,8 roka od stanovenia diagnózy (2). PAH zahŕňa IPAH (3) a pľúcnu hypertenziu asociovanú s rozličnými chorobnými stavmi, ako sú napríklad ochorenia spojivového tkaniva (OST), vrodené systémovo-pľúc-

ne skraty, portálna hypertenzia a infekcia vírusom ľudskej imuno-deficiencie (HIV) (4). Všetky uvedené ochorenia spájajú ekvivalentné obštrukčné patologickoanatomické zmeny pľúcnej mikrocirkulácie (5, 6), ktoré naznačujú spoločné patobiologické procesy v rámci spektra ochorenia PAH (7). V ostatnom desaťročí sme boli svedkami významných pokrokov v chápaní mechanizmu vývoja ochorenia, diagnostikom procese a liečbe PAH.

Významným pokrokom v objasnení patogenetickej sekvencie pri PAH bola identifikácia mutácií génu pre receptor 2 kostného morfogenetického proteínu (BMPR2) vo väčšine prípadov familiárnej PAH (FPAH) (8, 9). V pľúcnom cievnom riečisku postihnutých pacientov bolo opísaných množstvo rozličných bunkových abnormalít, ktoré by mohli zohrávať významné úlohy vo vývoji a progresii PAH (7). Ide napríklad o dysfunkciu pľúcneho endotelu (10), ktorá sa vyznačuje zmenenou syntézou oxidu dusnatého, tromboxánu A<sub>2</sub>, prostacyklínu a endotelínu, poškodením draslíkových kanálov a zmenou expresie sérotonínového transportéra v bunkách hladkého svalstva a zvýšenú produkciu matrix v adventícii (7).

Diagnóza sa v súčasnosti jasnejšie definuje na základe novej klinickej klasifikácie a konsenzu, ktorý sa dosiahol na základe algoritmov rozličných vyšetrovacích metód a postupov, ktorými sa vylúčia iné príčiny a zaistí sa presné stanovenie diagnózy PAH (11). Navyše boli navrhnuté neinvazívne markery závažnosti ochorenia, ktoré umožňujú spoľahlivé monitorovanie klinického priebehu a majú rozsiahle využitie. Sú to biomarkery, ale aj fyziologické funkčné testy (11, 12).

A napokon množstvo kontrolovaných klinických štúdií, ktoré sa v ostatnom čase vykonali v súvislosti s PAH, nám umožňuje opustiť liečebnú stratégiu založenú na klinickom obraze a prijať terapeutické opatrenia na základe medicíny dôkazov, ktoré zahŕňajú nové triedy liekov, napríklad prostanoidy (13), antagonisty endotelínových receptorov (14) a inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (15).

Cieľom predkladaných odporúčaní je uviesť jasné a koncízne indikácie pre praktické použitie novej klinickej klasifikácie a stručne opísať novú patologickoanatomickú klasifikáciu a novšie patogenetické pohľady. Prediskutuje sa diagnostický proces s cieľom načrtnúť logickú postupnosť vyšetrovaní zameraných na zistenie etiológie, zhodnotenie ochorenia a ďalšieho sledovania. Osobitná pozornosť sa bude venovať liečebnému postupu na základe dôkazov, ktorý bol definovaný v súlade s návrhmi ESC na klasifikáciu úrovne dôkazov a stupňa odporúčania (16) pre dostupné spôsoby liečby.

## **Klinická klasifikácia pľúcnej hypertenzie**

Pľúcna hypertenzia (PH) je definovaná stredným tlakom v a. pulmonalis (PAP) > 25 mmHg v pokoji alebo > 30 mmHg pri záťaži (17). Súčasná klasifikácia PH je uvedená v **tabulke 1**. Je výsledkom rozsiahlej diskusie a predstavuje konsenzus, ktorý obsahuje naše súčasné chápanie patofyziológie, ako aj rozdielov a podobností v rámci PH založených na klinickom obraze.

Chápanie a správnu klinickú aplikáciu tejto klasifikácie by mal podporiť nasledujúci rozbor.

PH sa v minulosti rozdeľovala na dve kategórie: PPH a sekundárnu PH, a to podľa chýbania alebo prítomnosti identifikovateľných príčin alebo rizikových faktorov (3, 17). Diagnóza PPH sa stanovovala exklúziou – po vylúčení všetkých príčin pľúcnej hypertenzie.

V roku 1998, v rámci Druhého svetového stretnutia o PH vo francúzskom Eviane, bola prijatá klinická klasifikácia PH (18). Cieľom tejto „Evianskej klasifikácie“ bolo individualizovať rozličné kategórie s podobnými patofyziologickými mechanizmami, klinickými prejavmi a liečebnými možnosťami. Takáto klinická klasifikácia je nevyhnutná pri komunikácii o jednotlivých pacientoch, štandardizácii diagnostiky a liečby, uskutočňovaní štúdií s homogénnymi skupinami pacientov a napokon aj pri analýze nových patobiologických abnormalít v dobre charakterizovaných populáciách pacientov. Klinická klasifikácia samozrejme nebráni existencii iných klasifikácií, napríklad patologickoanatomickej klasifikácie podľa histologických nálezov alebo funkčnej klasifikácii na základe závažnosti príznakov. Tretie svetové sympóziu o PAH v talianskych Benátkach v roku 2003 bolo príležitosťou zhodnotiť dopad a užitočnosť Evianskej klasifikácie a navrhnúť niektoré úpravy.

Prijalo sa rozhodnutie, že všeobecná architektúra a filozofia Evianskej klasifikácie zostane zachovaná. Boli však navrhnuté niektoré modifikácie: predovšetkým opustiť termín „primárna pľúcna hypertenzia – PPH“ a nahradiť ho pojmom „idiopatická pľúcna artériová hypertenzia – IPAHA“, preklasifikovať pľúcnu veno-okluzívnu chorobu (PVOCH) a pľúcnu kapilárnu hemangiomatózu (PKH), novelizovať rizikové faktory a chorobné stavy asociované s PAH a navrhnúť niektoré odporúčania na zlepšenie klasifikácie vrodenej systémovo-pľúcnych skratov (**tabuľka 1**). Cieľom týchto úprav bolo, aby sa „Benátska klinická klasifikácia“ stala úplnejšou, prehľadnejšou a rozšírila sa ako pomocný nástroj.

### **Idiopatická pľúcna artériová hypertenzia**

Pojem PPH sa v Evianskej klasifikácii udržal, pretože bol zaužívaný, známy a bol výsledkom 50 rokov intenzívneho vedeckého a klinického výskumu. Používanie termínu „primárna“ však navádzalo na používanie pojmu „sekundárna“, ktorý bol podľa evianskej verzie odstránený, pretože sa používal na opis značne rôznorodých ochorení. Aby sa predišlo akýmkoľvek rozporom, v Benátkach sa rozhodlo, že prvá kategória – „pľúcna artériová hypertenzia – PAH“ – by mala zahŕňať tri hlavné podskupiny: (1.1) idiopatickú pľúcnu artériovú hypertenziu – IPAHA, (1.2) familiárnu pľúcnu artériovú hypertenziu – FPAH a (1.3) pľúcnu artériovú hypertenziu v súvislosti s rizikovými faktormi alebo asociovanými chorobnými stavmi – APAHA.

### **Rizikové faktory a asociované stavy**

Rizikový faktor PH je akýkoľvek faktor alebo stav, o ktorom sa predpokladá, že má predisponujúcu alebo podpornú úlohu pri vývoji ochorenia. Medzi rizikové faktory môžu patriť lieky a

**Tabuľka 1** Klinická klasifikácia pľúcnej hypertenzie – Benátky 2003

1. Pľúcna artériová hypertenzia (PAH)
1.1. idiopatická (IPAH)
1.2. familiárna (FPAH)
1.3. asociovaná s (APAH):
1.3.1. ochorením spojivového tkaniva
1.3.2. vrodenými systémovo-pľúcnymi skratkami
1.3.3. portálnou hypertenziou
1.3.4. infekciou HIV
1.3.5. liekmi a toxínmi
1.3.6. inými stavmi (postihnutie štítnej žľazy, glykogenóza, Gaucherova choroba, hereditárna hemoragická teleangiektázia, hemoglobínopatia, myeloproliferatívne ochorenia, splenektómia)
1.4. asociovaná s významným venóznym alebo kapilárnym postihnutím
1.4.1. pľúcna venookluzívna choroba (PVOCH)
1.4.2. pľúcna kapilárna hemangiomatóza (PKH)
1.5. perzistujúca pľúcna hypertenzia novorodencov (PPHN)
2. Pľúcna hypertenzia asociovaná s ľavostranným srdcovým postihnutím
2.1. postihnutie predsiene alebo komôr ľavej časti srdca
2.2. postihnutie chlopní ľavej časti srdca
3. Pľúcna hypertenzia asociovaná s pľúcnymi respiračnými ochoreniami alebo hypoxiou
3.1. chronická obštrukčná pľúcna choroba
3.2. intersticiálne pľúcne ochorenie
3.3. spánkové poruchy dýchania
3.4. poruchy s alveolárnou hypoventiláciou
3.5. chronický pobyt vo vysokej nadmorskej výške
3.6. vývojové poruchy
4. Pľúcna hypertenzia v dôsledku chronickej trombotickej alebo embolickej choroby
4.1. tromboembolická obštrukcia proximálnych pľúcnych tepien
4.2. tromboembolická obštrukcia distálnych pľúcnych tepien
4.3. netrombotická pľúcna embolizácia (tumor, parazity, cudzorodý materiál)
5. Rôzne
sarkoidóza, histiocytóza X, lymfangiomatóza, kompresia pľúcnych ciev (adenopatia, tumor, fibrozujúca mediastinitída)

chemikálie, ochorenia alebo fenotyp (vek, pohlavie). Pojem „asociované chorobné stavy“ sa používa vtedy, ak sa medzi zvýšenou incidenciou PAH a výskytom daného predisponujúceho faktora zistí štatisticky významná súvislosť, avšak bez toho, aby vyhovovala tzv. Kochovmu postulátu kauzálnej súvislosti. Keďže absolútne riziko známych rizikových faktorov PAH je všeobecne nízke, dôležitú úlohu pravdepodobne má individuálna vnímavosť alebo genetická predispozícia. Počas stretnutia v Eviane v roku 1998 sa rizikové faktory a asociované stavy zatriedili podľa sily asociácie s PH a ich pravdepodobnej kauzálnej úlohy. Ako „jednoznačná“ sa označuje asociácia založená na niekoľkých súhlasných pozorovaniach vrátane veľkej kontrolovanej štúdie alebo jednoznačnej epidemiológie. Označenie „veľmi pravdepodobná“ je založené na niekoľkých súhlasných pozorovaniach [vrátane veľkých sérií prípadov („case series“) a štúdií], ktoré nemožno pripísať identifikovaným príčinám. Ako „možná“ sa označuje

**Tabuľka 2** Rizikové faktory a asociované stavy klasifikované podľa úrovne dôkazu

1. Lieky a toxíny
1.1. jednoznačné
• aminorex
• fenfluramín
• dexfenfluramín
• toxický repkový olej
1.2. veľmi pravdepodobné
• amfetamíny
• L-tryptofán
1.3. možné
• metaamfetamíny
• kokain
• chemoterapeutiká
1.4. nepravdepodobné
• antidepresíva
• perorálne kontraceptíva
• estrogénová liečba
• fajčenie cigariet
2. Demografické a medicínske stavy
2.1. jednoznačné
• pohlavie
2.2. možné
• tehotenstvo
• systémová hypertenzia
2.3. nepravdepodobné
• obezita
3. Ochorenia
3.1. jednoznačné
• infekcia HIV
3.2. veľmi pravdepodobné
• portálna hypertenzia/hepatopatia
• ochorenia spojivového tkaniva
• vrodené systémovo-pľúcne skratky na úrovni srdca
3.3. možné
• ochorenia štítnej žľazy
• hematologické ochorenia
– asplénia po chirurgickej splenektómii
– kosáčikovitá anémia
– beta-talasémia
– chronické myeloproliferatívne ochorenia
• vzácne genetické alebo metabolické ochorenia
– glykogenóza typu 1a (Von Gierkeho choroba)
– Gaucherova choroba
– hereditárna hemoragická teleangiektázia (m. Osler-Weber-Rendu)

HIV – vírus ľudskej imunodeficiencie

asociácia, ktorá je založená na sériách prípadov, registroch alebo názoroch odborníkov. „Nepravdepodobné“ sú rizikové faktory, pri ktorých sa súvislosť predpokladala, ale kontrolované štúdie žiadnu asociáciu nedokázali.

**Tabuľka 2** zhrňa podľa sily dôkazov už známe rizikové faktory a asociované stavy (19) a novšie „možné“ rizikové faktory PAH, ktoré boli objavené nedávno, a to na základe niekoľkých kazuisť alebo sérií prípadov. Medzi nové možné rizikové faktory patria hematologické ochorenia, napríklad asplénia po chirurgickej splenektómii (20), kosáčiková anémia (21),  $\alpha$ -talasémia (22)



a chronické myeloproliferatívne ochorenia (23) (polycythaemia vera, esenciálna trombocytopenia a myelofibróza s myeloidnou metapláziou sprevádzajúca chronickú myeloidnú leukémiu alebo myelodysplastický syndróm). Medzi možné rizikové faktory patria aj vzácne genetické alebo metabolické choroby, napríklad glykogenóza typu 1a (von Gierkeho choroba) (24), Gaucherova choroba (25) a hereditárna hemoragická teleangiektázia (morbus Osler-Weber-Rendu) (26).

**Pľúcna venookluzívna choroba a pľúcna kapilárna hemangiomatóza.** Podľa Evianskej klasifikácie sa PVOCH zaraďovala do kategórie pľúcnej venózneho hypertenzie, ktorá vzniká predovšetkým pri ochoreniach ľavých srdcových oddielov. PKH bola zaradená do poslednej, heterogénnej skupiny PH zapríčinených chorobami, ktoré priamo postihujú pľúcne cievy riečisko. Podobné patologickeoanatomické črty a klinický obraz spolu s rizikom rozvoja pľúcneho edému počas liečby epoprostenolom naznačujú, že tieto ochorenia sa môžu prekrývať. V súlade s touto myšlienkou sa zdá logické zaradiť PVOCH a PKH do jednej skupiny a najvhodnejšie do kategórie PAH. Klinický obraz PVOCH a PKH sa skutočne všeobecne podobá IPAH a aj rizikové faktory a stavy asociované s PAH a PVOCH/PKH sú podobné. Patria medzi ne napríklad celé spektrum sklerodermie, infekcia HIV a užívanie anorektík. V novej klinickej klasifikácii (**tabuľka 1**) teda patrí do prvej skupiny PAH aj ďalšia podskupina s názvom PAH, asociovaná s významnou venóznou alebo kapilárnou zložkou (klinická trieda 1.4).

**Klasifikácia systémovo-pľúcnych skratov.** Navrhovaná klasifikácia vrodených systémovo-pľúcnych skratov berie do úvahy typ a rozmery defektu, prítomnosť asociovaných extrakardiálnych abnormalít a stav korekcie (**tabuľka 3**). Všetky tieto faktory majú vplyv na vývoj PH, fyziológiu a prognózu Eisenmengerovho syndrómu.

**Tabuľka 3** Klasifikácia vrodených systémovo-pľúcnych skratov

1. Typ	
jednoduchý	defekt predsieňového septa (DPS) defekt komorového septa (DKS) ductus arteriosus patens úplný alebo čiastočný anomálny pľúcny venózný návrat bez
obštrukcie	
kombinovaný	opísaná kombinácia a v prípade výskytu definovaná prevalencia
komplexný	truncus arteriosus jedna komora s pľúcny tokom bez obštrukcie defekt átrioventrikulárneho septa
2. Rozmery	
	malý (DPS ≤ 2,0 cm a DKS ≤ 1,0 cm) veľký (DPS > 2,0 cm a DKS > 1,0 cm)
3. Asociované extrakardiálne abnormality	
4. Stav korekcie	
	nekorigovaný čiastočne korigovaný (vek) korigovaný: spontánne alebo chirurgicky (vek)

Eisenmengerov syndróm môže vzniknúť na podklade jednoduchých alebo komplexných (asi 30 % prípadov) vrodených chýb srdca (27). Spomedzi jednoduchých defektov sa zdajú najčastejšie defekty komorového septa nasledované defektmi predsieňového septa a otvoreným ductus arteriosus (27). Podľa prepočtov sa u 10 % pacientov s defektom komorového septa akýchkoľvek rozmerov, ktorí sú starší ako dva roky, môže vyvinúť Eisenmengerov syndróm. U pacientov s defektom predsieňového septa tento podiel predstavuje 4 – 6 % (28, 29). U pacientov s veľkými defektmi a takmer vo všetkých prípadoch s truncus arteriosus, sa v 50 % prípadov pri defekte komorového septa a v 10 % prípadov pri defekte predsieňového septa vyvinie PAH a pľúcna vaskulárna choroba (30). Spomedzi pacientov s defektom predsieňového septa majú pacienti s defektom typu sinus venosus vyššiu incidenciu PAH (16 %) v porovnaní s defektom typu ostium secundum (4 %) (31).

Ukazuje sa, že rozvoj PAH s pľúcnou vaskulárnou chorobou súvisí s veľkosťou defektu. Reálne sa PH v prípadoch malých až stredne veľkých defektov komorového septa vyvinie len u 3 % pacientov (32, 33). Na rozdiel od toho v prípade veľkých defektov (priemer > 1,5 cm) bude postihnutých 50 % pacientov. V prípade malých defektov (efektívny priemer defektu komorového septa < 1 cm a defektu predsieňového septa < 2 cm podľa echokardiografického hodnotenia) presný patofyziologický význam defektu pri vývoji PAH nie je známy.

U niektorých pacientov sa môže závažná PAH zistiť po „úspešnej“ korekcii srdcovej chyby. V mnohých z týchto prípadov nie je jasné, či bolo ireverzibilné pľúcne cievy poškodenie prítomné už pred chirurgickou intervenciou, alebo či pľúcna vaskulárna choroba progredovala napriek úspešnej korekcii. Včasná korekcia zvyčajne následnému rozvoju PAH zabraňuje.

## Patologická anatómia pľúcnej artériovej hypertenzie

PAH zahŕňa viaceré formy PH rôznej etiológie, ktoré sa vyznačujú podobným klinickým obrazom a v mnohých prípadoch aj podobnou reakciou na medikamentóznou liečbu. Histopatologické zmeny pri rozličných formách PAH sú kvalitatívne podobné (5), kvantitatívne sa však odlišujú v distribúcii a prevalencii patologickeoanatomických zmien v rôznych častiach pľúcneho cievného riečiska (arterioly, kapiláry alebo vény). Na 3. svetovom sympóziu o PAH v Benátkach navrhli aktualizovanú patologickeoanatomickú klasifikáciu (**tabuľka 4**) (6).

### Pľúcna artériopatia

Medzi hlavné histopatologické črty pľúcnej artériopatie patria: hypertrofia médié, zhrubnutie intimy a adventície a komplexné lézie.

*Hypertrofia médié* predstavuje zväčšenie prierezovej plochy médié preacinárnych a intraacinárnych pľúcnych tepien. Je dôsledkom hypertrofie aj hyperplázie hladkého svalstva, ako aj zrnčenia matrix spojivového tkaniva a elastických vlákien v médií muskulárnych tepien.

**Tabuľka 4** Patologickoanatomická klasifikácia vaskulopatií pľúcnej hypertenzie

1. Pľúcna artériopatia<sup>1</sup> (pre- a intraacinarne artérie) podskupiny
  - pľúcna artériopatia s izolovanou hypertrofiou médié
  - pľúcna artériopatia s hypertrofiou médié a zhrubnutím intimy (celulárnym, fibrotickým)
    - koncentrická laminárna
    - excentrická, koncentrická nelaminárna
  - pľúcna artériopatia s plexiformnými alebo dilatatívnymi léziami alebo arteritídou
  - pľúcna artériopatia s izolovanou arteritídou
- 1a. Rovnako ako horeuvedené, ale so súčasnými venóznou-venulovými zmenami<sup>1</sup> (celulárne alebo fibrotické zhrubnutie intimy, muskularizácia)
2. Pľúcna okluzívna venopatia<sup>2</sup> (vény rozličných veľkostí a venuly) so súčasnou artériopatiou alebo bez nej
3. Pľúcna mikrovaskulopatia<sup>3</sup> so súčasnou artériopatiou alebo venopatiou alebo bez nich
4. Nezaraditeľná  
Atypické histopatologické črty alebo neadekvátna vzorka krvných ciev

<sup>1</sup> Tieto zmeny sa obvykle nachádzajú v skupinách 1.1 (idiopatická pľúcna artériová hypertenzia), 1.2 (familiárna pľúcna artériová hypertenzia) a 1.3 (asociovaná pľúcna artériová hypertenzia) podľa klinickej klasifikácie (tabuľka 1).

<sup>2</sup> Tieto zmeny sa obvykle nachádzajú v skupine 1.4.1 (pľúcna venookluzívna choroba) podľa klinickej klasifikácie (tabuľka 1).

<sup>3</sup> Tieto zmeny sa obvykle nachádzajú v skupine 1.4.2 (pľúcna kapilárna hemangiomatóza) podľa klinickej klasifikácie (tabuľka 1).

*Zhrubnutie intimy* môže byť koncentrické laminárne, excentrické alebo koncentrické nelaminárne. Ultraštrukturálne a imunohistochemicky vykazujú bunky intimy vlastnosti fibroblastov, myofibroblastov a hladkých svalových buniek.

*Zhrubnutie adventície* vzniká vo väčšine prípadov PAH, jeho hodnotenie je však zložitejšie.

*Komplexné lézie.* Plexiformná lézia je lokálna proliferácia endotelálnych kanálov vystlaných myofibroblastmi, hladkými svalovými bunkami a matrix spojivového tkaniva. Tieto lézie sa nachádzajú na miestach vetvenia tepien alebo v mieste odstupu supernumerárnej tepny, distálne od zreteľného obliterujúceho zhrubnutia intimy pôvodnej tepny. Frekvencia výskytu plexiformných lézií pri PAH ostáva neurčená. Arteritídu môžu sprevádzať plexiformné lézie a charakterizuje ju nekróza steny tepny s fibrinoidnou insudáciou a infiltráciou zápalovými bunkami.

Všetky uvedené zmeny možno zvyčajne pozorovať v skupinách 1.1 (PAH), 1.2 (FPAH) a 1.3 (APAH) podľa klinickej klasifikácie (tabuľka 1).

### **Pľúcna okluzívna venopatia (nazývaná aj pľúcna venookluzívna choroba)**

Pľúcna okluzívna venopatia tvorí pomerne malý podiel prípadov PH; hlavné histopatologické črty predstavujú rozsiahle a difúzne oklúzie pľúcnych venúl a žíl s rozličným charakterom. Luminálna oklúzia môže byť buď solídna, alebo excentrická. Navyše sa môže vyskytovať zhrubnutie médié. Pri pľúcnej oklu-

zívnej venopatii možno nájsť v cytoplazme alveolárnych makrofágov aj pneumocytov II. typu veľké množstvo hemosiderínu, ako aj jeho depozity v interstíciu. Kapiláry sú preplnené a nápadné. Môžu byť stočené až tak, že obraz napodobňuje pľúcnu kapilárnu hemangiomatózu. Pľúcne arterioly môžu byť remodelované, s mediálnou hypertrofiou a intimálnou fibrózou. Pri pľúcnej okluzívnej venopatii sa neopisujú plexiformné lézie ani fibrinoidná arteritída. V pľúcnom interstíciu sa často nachádza edém lobulárnych sept, čo môže progredovať do intersticiálnej fibrózy. Dilatované sú aj lymfatické cievy v pľúcach a pleure. Tieto zmeny sa obvykle pozorujú v skupine 1.4.1 (PVOCH) podľa klinickej klasifikácie (tabuľka 1).

### **Pľúcna mikrovaskulopatia (nazývaná aj pľúcna kapilárna hemangiomatóza)**

Pľúcna mikrovaskulopatia je ďalším vzácnym ochorením, ktoré je charakterizované lokalizovanou proliferáciou kapilár v pľúcach. Distribúcia zmien pri pľúcnej mikrovaskulopatii je zvyčajne panlobárna a nepravidelná. Abnormálne zmnožené kapiláry infiltrujú steny tepien a žíl, prenikajú do svalových stien a uzatvárajú lúmen. V oblastiach kapilárnej proliferácie sa nachádza aj pľúcna hemosideróza, ktorá sa vyznačuje hemosiderínom uloženým v makrofágoch a pneumocytoch II. typu. Podobne ako v prípade pľúcnej okluzívnej venopatie, aj pri pľúcnej mikrovaskulopatii sa pľúcne tepny vyznačujú nápadnou muskulárnou hypertrofiou a zhrubnutím intimy. Tieto zmeny sa obvyčajne vyskytujú v skupine 1.4.2 (PKH) podľa klinickej klasifikácie (tabuľka 1).

Existujú aj nezatriediteľné stavy s atypickým histopatologickým obrazom alebo s nedostatočne hodnotiteľnými vzorkami krvných ciev.

## **Patogenéza pľúcnej artériovej hypertenzie**

Hoci v súčasnosti chápeme viacero participujúcich mechanizmov, presné procesy, ktoré iniciujú patologické zmeny vyskytujúce sa pri PAH, ostávajú nevysvetlené. Patobiológia PAH sa všeobecne považuje za multifaktoriálnu a zahŕňa rozličné biochemické dráhy a typy buniek. Zvýšenie PVR súvisí s rozličnými mechanizmami vrátane vazokonstrikcie, obštrukčnej remodelácie steny pľúcnych ciev, zápalu a trombózy. Za včasnú súčasť procesu rozvoja pľúcnej hypertenzie sa považuje pľúcna vazokonstrikcia (34). Nadmerná vazokonstrikcia sa spája s porušenou funkciou alebo expresiou draslíkových kanálov hladkých svalových buniek (35) a dysfunkciou endotelu (10). U pacientov s PAH sa dokázali znížené plazmatické hladiny vazodilatačných a antiproliferatívnych látok, napríklad vazoaktívneho intestinálneho peptidu (36).

Endotelová dysfunkcia vedie k chronicky narušenej tvorbe vazodilatačných látok, ako sú oxid dusnatý (NO) a prostacyklín a súčasne k nadmernej expresii vazokonstrikčných substancií, napríklad tromboxánu A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) a endotelínu 1 (ET-1) (10). Mnohé z týchto abnormalít zvyšujú cievny tonus a zároveň podporujú cievnu remodeláciu.

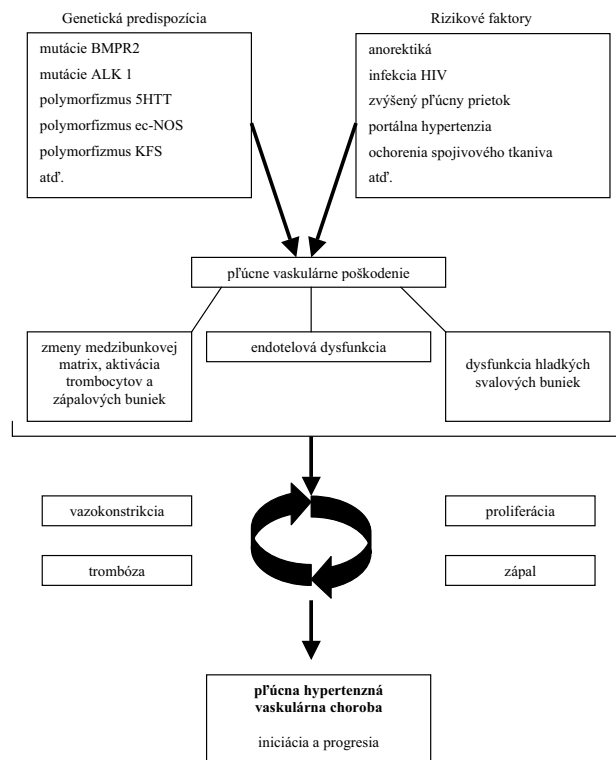
Proces pľúcnjej cievej remodelácie postihuje všetky vrstvy cievej steny a vyznačuje sa proliferatívnymi a obštrukčnými zmenami, ktoré zahŕňajú viacero typov buniek, napríklad endotelových, hladkých svalových a fibroblastov (6, 7). Navyše sa v adventícii zvyšuje tvorba extracelulárnej matrix, vrátane kolagénu, elastínu, fibronektínu a tenascínu (37). Produkcia angiopoetínu 1, angiogénneho faktora nevyhnutného pre tvorbu ciev v pľúcach, sa zdá v prípadoch PH zvýšená („up-regulovaná“) a priamo koreluje so závažnosťou ochorenia (38).

Významnú úlohu pri PAH môžu zohrávať aj zápalové bunky a trombocyty. Zápalové bunky sú vlastne v patologicko-anatomickom obraze PAH všadeprítomné a v plazme pacientov s PAH sa zistili zvýšené hladiny prozápalových cytokínov (39). U pacientov s PAH sa pozorovali aj zmeny metabolizmu sérotonínu, pľúcnjej vazokonstrikčnej látky hromadenej v trombocytoch (40).

U pacientov s PAH sa dokázali protrombotické poruchy (41) a v mikrocirkulácii aj v elastických pľúcnych tepnách sú prítomné tromby (6). Pacienti s IPAH majú zvýšené hladiny fibrinopépidu A, ktorý odráža trombinovú aktivitu (42), aj hladiny  $TxA_2$  (43).

Napriek identifikácii mutácií génu pre BMPR2 vo väčšine prípadov familiárnej PAH (8, 9) neboli objasnené patobiologické vzťahy medzi touto genetickou poruchou a rozvojom pľúcnjej cievej hypertenznej choroby. Na druhej strane vysoký výskyt prípadov „pravej“ sporadickej IPAH a nízka penetrancia familiárnej PAH (choroba sa prejavuje len u 20 % nosičov mutácie génu BMPR2) naznačujú, že pre vývoj tohto ochorenia sú potrebné ďalšie spúšťacie faktory. Takýmito mechanizmami by mohli byť druhé somatické mutácie v rámci nestabilnej dráhy BMPR2 (44), polymorfizmy génov súvisiacich s PAH [génu pre sérotonínový prenášač (5HTT) (40), génu pre syntázu oxidu dusnatého (ec-NOS) (45) a génu pre karbamylfosfátsyntázu (KFS) (46)] alebo akýkoľvek podnet, ktorý má schopnosť narušiť riadenie rastu pľúcnych cievných buniek. Navyše môžu existovať ďalšie gény, pravdepodobne vo vzťahu s dráhou BMP/TGF- $\alpha_v$ , ktoré je ešte potrebné identifikovať. U pacientov s PAH a osobnou alebo rodinnou anamnézou hereditárnej hemoragickej teleangiektázie, teda m. Osler-Weber-Rendu, sa skutočne dokázali mutácie génov pre receptory TGF- $\alpha_v$ , aktivín-receptor-like kinázu 1 (ALK-1) a endoglin (26, 47).

Napriek tomu, že v bunkách a tkanivách pacientov s PAH sa zistilo množstvo patobiologických mechanizmov, presné interakcie medzi týmito mechanizmami pri spustení a pokračovaní patologických procesov nie sú objasnené. Možné teoretické dráhy (obrázok 1) zahŕňajú klasickú interakciu medzi genetickou predispozíciou a rizikovými faktormi, ktoré môžu indukovať zmeny v rozličných typoch buniek (bunkách hladkého svalstva, endotelu, zápalových bunkách, trombocytoch) a extracelulárnej matrix pľúcnjej mikrocirkulácie. Nerovnováha medzi trombogénnymi, mitogénnymi, prozápalovými a vazokonstrikčnými činiteľmi na jednej strane a anti-



**Obrázok 1** Pľúcna artériová hypertenzia: potenciálne patogenetické a patobiologické mechanizmy  
BMPR2 – gén pre receptor 2 kostného morfogenetického proteínu; ALK 1 – gén pre aktivín-receptor-like kinázu 1; 5-HTT gén pre transportér sérotonínu; ec-NOS – gén pre syntázu oxidu dusnatého; KFS – gén pre karbamylfosfátsyntázu

koagulačnými, antimitotickými a vazodilatačnými mechanizmami na strane druhej môže v pľúcnjej mikrocirkulácii spustiť a udržiavať spolupôsobiacie procesy, ako sú napríklad vazokonstrikcia, proliferácia, trombóza a zápal. Tieto mechanizmy zodpovedajú za iniciáciu a progresiu patologických obštrukčných zmien, ktoré sú typické pre PAH. Následné zvýšenie PVR zapríčiňuje preťaženie pravej komory, prípadne jej zlyhanie a smrť.

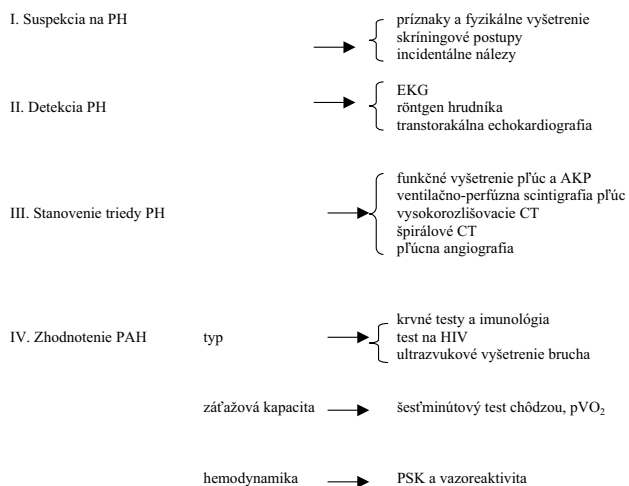
V budúcnosti bude potrebné vykonať štúdie, ktoré by zistili, ktoré z týchto porúch, a či vôbec niektoré z nich, spúšťajú proces PAH a ktoré z nich sú najlepším terapeutickým cieľom na vyliečenie tohto ochorenia.

## Diagnostická stratégia

Diagnostický proces PH si vyžaduje sériu vyšetrení, ktorých cieľom je stanoviť diagnózu, určiť klinickú triedu PH a typ PAH a zhodnotiť funkčné a hemodynamické postihnutie. Z praktických dôvodov by mohlo byť užitočné prijať sekvenčný prístup, ktorý obsahuje štyri stupne (obrázok 2):

- I. klinické podozrenie na pľúcnu hypertenziu
- II. detekcia pľúcnjej hypertenzie





**Obrázok 2** Diagnostický prístup k pľúcnej hypertenzii  
AKP – artériové krvné plyny; CT – počítačová tomografia, PH – pľúcna hypertenzia; PAH – pľúcna artériová hypertenzia, VO<sub>2</sub> – spotreba kyslíka na vrchole záťaže, PSK – pravostranná srdcová katetrizácia

### III. stanovenie klinickej triedy pľúcnej hypertenzie

### IV. zhodnotenie pľúcnej artériovej hypertenzie (typ, funkčná kapacita, hemodynamika)

## Klinické podozrenie na pľúcnu hypertenziu

Klinické podozrenie na pľúcnu hypertenziu by malo vzniknúť vo všetkých prípadoch dýchavice bez zjavných znakov špecifického pľúcneho alebo srdcového ochorenia, alebo ak sa u pacientov s ochorením srdca alebo pľúc prehlbuje dýchavica, ktorú nie je možné vysvetliť samotným základným ochorením. Medzi *symptómy PH* (48) môže patriť aj únavnosť, slabosť, angína, synkopa alebo abdominálna dystenzia. Pokojové prejavy sa vyskytujú len vo veľmi pokročilých prípadoch.

Odhalenie *fyzikálnych znakov PH* (48) si môže vyžadovať skúsenosť. Medzi fyzikálne znaky patria zdvíhanie ľavej parasternálnej oblasti, akcentovaná pľúcna zložka ozvy S<sub>2</sub>, pansystolický šelest z trikuspidálnej regurgitácie, diastolický šelest pri pulmonálnej insuficiencii a S<sub>3</sub> ozva pravej komory. Zvýšená náplň jugulárnych žíl, hepatomegália, periférne edémy, ascites a chladné končatiny sa vyskytujú v pokoji u pacientov s pokročilým ochorením s pravokomorovým zlyhaním. Môže byť prítomná aj centrálna cyanóza (niekedy aj periférna cyanóza a zmiešané formy). Auskultačný nález na pľúcach býva normálny.

Klinické podozrenie sa prehlbuje, ak sa príznaky a znaky vyskytujú u osoby s chorobným stavom, ktorý môže byť asociovaný s PAH, ako sú napríklad OST, portálna hypertenzia, infekcia vírusom HIV a vrodené chyby srdca so systémovo-pľúcny skratom. V prítomnosti týchto predisponujúcich abnormalít niektorí odborníci odporúčajú pravidelné skríningové prehliadky, aby sa identifikovali asymptomatickí pacienti vo včasnom štádiu PH (49) (pozrite Špeciálne stavy uvedené nižšie).

A napokon, podozrenie na PH môže vzniknúť aj v prípade zaznamenania abnormálnych *nálezov pri elektrokardiografickom a echokardiografickom vyšetrení alebo röntgenovom vyšetrení hrudníka počas vyšetrení z iných klinických dôvodov.*

## Detekcia pľúcnej hypertenzie

Detekčná fáza si vyžaduje vyšetrenia, ktoré sú schopné potvrdiť diagnózu PH. Zahŕňajú elektrokardiogram (EKG), röntgen hrudníka a transtorakálnu dopplerovskú echokardiografiu.

**EKG.** Diagnózu PH môže naznačiť alebo podporiť prítomnosť prejavov hypertrofie a preťaženia pravej komory a dilatácie pravej predsieni na EKG. Znak hypertrofie pravej komory na EKG sú prítomné u 87 % a sklon elektrickej osi doprava u 79 % pacientov s IPAH (48). Na to, aby sa EKG mohlo stať skríningovým nástrojom na detekciu významnej PAH, má však nedostatočnú senzitivitu (55 %) a špecifitu (70 %) (50). Normálne EKG nevyklučuje prítomnosť závažnej PH.

**Röntgen hrudníka.** V čase stanovenia diagnózy je röntgen hrudníka patologický u 90 % pacientov s IPAH (48). Medzi patologické nálezy patrí dilatácia centrálnych pľúcnych tepien, ktorá kontrastuje s „pruningom“ – stratou periférnej cievnej kresby. Možno vidieť aj zväčšenie pravej predsieni a komory, ktoré v pokročilejších prípadoch progreduje. Röntgen hrudníka umožňuje s dostatočnou presnosťou vylúčiť stredne ťažké až závažné ochorenie pľúc alebo pľúcnu venóznou hypertenziu v dôsledku postihnutia ľavých srdcových oddielov. Normálny röntgenogram hrudníka však nevyklučuje ľahkú postkapilárnu pľúcnu hypertenziu vrátane ľavostranného srdcového postihnutia alebo pľúcnej venookluzívnej choroby.

**Transtorakálna dopplerovská echokardiografia.** Transtorakálna dopplerovská echokardiografia (TTE) je vynikajúcim neinvazívnym skríningovým testom pre pacientov s podozrením na PH. Pomocou TTE možno odhadnúť systolický tlak v a. pulmonalis (PASP). TTE poskytuje aj doplnkové informácie o príčine a následkoch PH. PASP je ekvivalentom systolického tlaku v pravej komore (RSVP) v neprítomnosti obštrukcie prietoku krvi v a. pulmonalis. RSVP sa odhaduje meraním rýchlosti trikuspidálneho systolického regurgitačného toku v a odhadom tlaku v pravej predsieni (RAP) podľa vzorca  $RSVP = 4v^2 + RAP$ . RAP je buď štandardizovaná hodnota, alebo sa odhaduje na základe vlastností dolnej dutej žily (51), alebo dystenzie jugulárnych žíl. Trikuspidálne regurgitačné prúdy možno hodnotiť u väčšiny (74 %) pacientov s PH (52). Prevažná časť štúdií uvádza vysokú koreláciu (0,57 – 0,93) medzi hodnotami PASP získanými pri TTE a pri pravostrannej srdcovej katetrizácii (PSK) (53). Aby sa však minimalizovala možnosť falošnej pozitivity (54), je dôležité určiť špecifické hodnoty definujúce PH podľa TTE.

Rozmedzie RSVP v rámci zdravých kontrolných osôb je dobre definované. V širokej populácii mužov a žien vo vekovej kategórii od 1 do 89 rokov sa uvádza  $RSVP 28 \pm 5$  mmHg (rozmedzie 15 – 57 mmHg). RSVP sa zvyšuje s vekom a indexom telesnej hmotnosti (BMI) (55). Podľa týchto údajov

možno ľahkú PH definovať ako PSAP 36 – 50 mmHg alebo pokojovú trikuspidálnu regurgitačnú rýchlosť 2,8 – 3,4 m/s (za predpokladu, že normálny RAP je 5 mmHg). Treba poznamenať, že aj pri tejto definícii možno očakávať množstvo falošne pozitívnych diagnóz, a to osobitne u starších osôb. U symptomatických pacientov (trieda NYHA II – III) je potrebné potvrdenie hypertenzie pomocou PSK. U asymptomatických osôb (trieda NYHA I) je nevyhnutné vylúčiť súbežné OST a o šesť mesiacov echokardiografiu opakovať. Treba upozorniť, že stanovenie úrovne zvýšeného RSVP nedefinuje bod, pri ktorom zvýšený RSVP nadobúda klinický význam, stáva sa prediktorom budúcich následkov alebo si vyžaduje špecifickú liečbu. V prípade vysokého klinického podozrenia treba vziať do úvahy aj možnosť falošne negatívneho výsledku dopplerovskej echokardiografie (56).

Pre potvrdenie diagnózy a zhodnotenie závažnosti PH majú význam ďalšie echokardiografické a dopplerovské parametre, napríklad rozmery a funkcia pravej a ľavej komory, abnormality trikuspidálnej, pulmonálnej a mitrálnej chlopne, ejekčné vlastnosti pravej komory a charakter plnenia ľavej komory, rozmery dolnej dutej žily a množstvo perikardiálneho výpotku (57, 58).

Okrem detekcie PH umožňuje TTE diferenciálnu diagnostiku možných príčin a fakticky predstavuje začiatok III. a IV. fázy diagnostického procesu. TTE môže odlíšiť postihnutie ľavostranných srdcových chlopni a ochorenia myokardu, ktoré sú zodpovedné za pľúcnu venóznou hypertenziu (klinická trieda 2) a jednoducho diagnostikuje vrodené srdcové chyby so systémovo-pľúcny skratmi (klinická trieda 1.3.2). Diagnostika otvoreného foramen ovale alebo malých defektov predsieňového septa typu sinus venosus, ktoré možno pri štandardnom TTE prehliadnuť, sa dá uľahčiť pomocou intravenózneho podania pretrepaného fyziologického roztoku ako kontrastnej látky. Transezofageálna echokardiografia (TEE) je potrebná zriedkavo a zvyčajne sa používa na potvrdenie prítomnosti a zistenie presných rozmerov malých defektov predsieňového septa.

## Stanovenie klinickej triedy pľúcnej hypertenzie

Ďalším krokom po stanovení diagnózy PH je určenie klinickej triedy podľa Benátskej klinickej klasifikácie (tabuľka 1) (1). Umožnia to základné vyšetrenia, napríklad TTE (podľa uvedeného postupu), funkčné vyšetrenie pľúc (FVP) (vrátane vyšetrenia krvných plynov v tepnovej krvi) a ventilačno-perfúzne (V/Q) scintigrafie pľúc. V prípade potreby možno vykonať doplnkové vyšetrenia, napríklad vysokorozlišovacie CT (HRCT) hrudníka, špirálové CT a pľúcnu angiografiu.

**Funkčné vyšetrenie pľúc a artériové krvné plyny.** FVP a vyšetrenie krvných plynov v tepnovej krvi môžu určiť podiel základného ochorenia dýchacích ciest a pľúcneho parenchýmu. Pacienti s PAH majú zvyčajne zníženú pľúcnu difúznú kapacitu pre oxid uhoľnatý [(DL<sub>CO</sub>) obvykle v rozmedzí 40 – 80 % predpokladaných hodnôt] a ľahké až stredné zníženie pľúcnych objemov. Parciálny tlak kyslíka v artériovej krvi (PaO<sub>2</sub>) je normálny

alebo len mierne znížený. Parciálny tlak oxidu uhličitého (PaCO<sub>2</sub>) je znížený v dôsledku alveolárnej hyperventilácie. Chronická obštrukčná choroba pľúc ako príčina hypoxickej PH sa stanovuje pomocou dôkazu ireverzibilnej obštrukcie dýchacích ciest (59), a to zvyčajne meraním jednosekundového úsilného výdychového objemu (FEV1). Títo pacienti majú často normálny alebo zvýšený PaCO<sub>2</sub> spolu s obmedzením prietoku vzduchu, zvýšenými reziduálnymi objemami a zníženou DL<sub>CO</sub>. Emfyzém sa v súčasnosti diagnostikuje pomocou HRCT. Zníženie pľúcnych objemov so súčasnou redukciou DL<sub>CO</sub> môže svedieť pre diagnózu intersticiálnej pľúcnej choroby (IPCH). Zásadnou metódou na stanovenie závažnosti IPCH je opäť HRCT (60). Významné spánkové apnoe/hypopnoe a nočná desaturácia sa v prípade klinického podozrenia vylúčia pomocou nočnej oximetrie a polysomnografie.

**Ventilačno-perfúzna (V/Q) scintigrafia pľúc.** V/Q scintigrafia pľúc môže mať pri PH úplne normálny výsledok, môže však aj dokázať malé periférne nesegmentálne výpadky perfúzie. Sú normálne ventilované a teda predstavujú V/Q nepomer (mismatch). Pľúcna V/Q scintigrafia predstavuje diagnostický nástroj chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie (CHTEPH, klinická trieda 4) (61). Pri CHTEPH sa perfúzne defekty zvyčajne nachádzajú v lobárných a segmentálnych oblastiach, čo spôsobuje segmentálne výpadky v perfúznom obraze. Keďže tieto oblasti sú normálne ventilované, perfúzne defekty sa popisujú ako nesprevádzané výpadkami ventilácie. V/Q scintigrafia sa vyznačuje senzitivitou 90 – 100 % a špecificitou 94 – 100 % pre rozlíšenie IPAH a CHTEPH (61). Treba však upozorniť, že perfúzne defekty bez výpadkov ventilácie sa pozorujú aj pri venookluzívnej chorobe. Takýto pacient si vyžaduje ďalšie dôkladné vyšetrovanie (pozri časť o HRCT). U pacientov s postihnutím pľúcneho parenchýmu výpadky perfúzie sprevádzajú ventilačné defekty.

**Vysokorozlišovacie CT pľúc.** CT umožňuje podrobné zobrazenie pľúcneho parenchýmu a uľahčuje diagnózu IPCH a emfyzému. Prítomnosť intersticiálnych prejavov podobných tým, ktoré vidíme pri pokročilom ľavostrannom srdcovom zlyhávaní ako difúzne centrálné opacifikácie vzhľadu mliečného skla a zhrubnutie interlobulárných sept, svedčí pre pľúcnu venookluzívnu chorobu. Ďalšími nálezmi sú lymfadenopatia, pleurálne tiene a výpotky (62). Difúzne bilaterálne zhrubnutie interlobulárných sept a prítomnosť malých centrilobulárných slaboohraničených nodulárných opacít svedčia pre pľúcnu kapilárnu hemangiomatózu.

**Kontrastné špirálové CT pľúc, pľúcna angiografia a magnetická rezonancia.** Kontrastné špirálové (alebo helikálne) CT sa indikuje u pacientov s pľúcnou hypertenziou, ak V/Q scintigrafia pľúc zistí segmentálne alebo subsegmentálne defekty perfúzie s normálnou ventiláciou, teda dôkaz V/Q nepomeru. Môže preukázať centrálnu chronickú pľúcnu tromboembóliu. Chronická tromboembolická choroba sa na CT prejaví ako úplná oklúzia pľúcnych tepien, excentrické defekty náplne zodpovedajúce trombom, rekanalizácie a stenózy alebo splete (63, 64).

Pri vyšetrowaní CHTEPH sa stále vyžaduje tradičná pľúcna angiografia. Pomáha identifikovať pacientov, ktorí môžu mať prospech z intervencie alebo endarterektómie (61). Pľúcna angiografia je presnejšia pri identifikácii distálnych obštrukcií a je indikovaná aj v prípadoch nekonkluzívnych výsledkov kontrastného špirálového CT u pacientov s klinickou a scintigrafickou suspekciou na CHTEPH. Toto vyšetrenie môže u pacientov so závažnou PH bezpečne vykonať skúsený personál. Z technických prostriedkov treba využiť moderné kontrastné látky, selektívne podanie do pravej a ľavej hlavnej vetvy a viacnásobné projekcie.

Na hodnotenie patologickoanatomických a funkčných zmien srdca a pľúcneho obehu sa u pacientov s PAH čoraz viac využíva magnetická rezonancia (63). Pred zavedením tohto prostriedku do rutínnej diagnostiky pacientov s PAH je však potrebné získať ďalšie skúsenosti.

### **Zhodnotenie pľúcnej artériovej hypertenzie (typ, záťažová kapacita, hemodynamika)**

V prípade potvrdenia klinickej triedy PAH (klinická trieda 1) si presné stanovenie typu PAH a zhodnotenie záťažovej kapacity a hemodynamiky môže vyžadovať doplnujúce vyšetrenia.

**Krvné vyšetrenia a imunológia.** Vyžaduje sa rutinné biochemické a hematologické vyšetrenie a stanovenie funkcie štítnej žľazy. Treba vykonať skríning trombofilie, vrátane antifosfolipidových protilátok (lupus anticoagulans, antikardiolipínové protilátky). OST sa diagnostikujú primárne na základe klinických a laboratórnych kritérií. V rámci pátrania po autoimunitate sa vyšetrujú antinukleárne protilátky (ANA) vrátane anti-centromerových protilátok, anti-SCL70 a anti-RNP. Približne jedna tretina pacientov s IPAHA sa vyznačuje pozitívou antinukleárnymi protilátkami, avšak v nízkom titri (s riedením  $d'' 1 : 80$ ) (65). Pacienti s podstatným zvýšením ANA alebo suspektným klinickým obrazom si vyžadujú podrobnejšie sérologické vyšetrenie a reumatologické konzílium. Napokon všetci pacienti by mali so súhlasom podstúpiť sérologické vyšetrenie na vírus HIV.

**Ultrazvukové vyšetrenie brucha.** Vyšetrením brucha možno spoľahlivo vylúčiť cirhózu pečene alebo portálnu hypertenziu. Farebné dopplerovské vyšetrenie tiež umožňuje rozlíšiť pasívnu portálnu hypertenziu pri pravostrannom srdcovom zlyhaní od portálnej hypertenzie zapríčinennej zvýšeným transhepatálnym gradientom asociovaným s cirhózou pečene. Diagnostiku možno spresniť použitím kontrastnej látky (66). Portálnu hypertenziu možno potvrdiť dôkazom zvýšeného gradientu medzi voľným a okludovaným (zaklínovým) tlakom v hepatálnej véne počas PSK (pozrite časť Portopulmonálna hypertenzia) (67).

**Záťažová kapacita.** Objektívne zhodnotenie záťažovej kapacity u pacientov s PAH je významným nástrojom na stanovenie závažnosti ochorenia (68, 69) a efektu liečby (70, 71). Najčastejšie používanými záťažovými testami pri PH sú šesťminútový test chôdzou a kardiopulmonálne záťažové vyšetrenie s meraním výmeny plynov.

**Šesťminútový test chôdzou (6'TCH)** je technicky jednoduchý a finančne nenáročný (72). Má prediktívny význam pre prežívanie pri IPAHA a inverzne koreluje so závažnosťou funkčného postihnutia podľa NYHA (68). 6'TCH sa zvyčajne kombinuje s Borgovým skóre, ktoré posudzuje subjektívny stupeň námahovej dýchavice. Zníženie saturácie kyslíka v artériovej krvi počas 6'TCH o  $> 10\%$  2,9-násobne zvyšuje riziko mortality počas sledovania s mediánom 26 mesiacov (73). 6'TCH je tradičným „primárnym“ cieľovým ukazovateľom v prevažnej väčšine kontrolovaných klinických štúdií PAH (70).

**Kardiopulmonálne záťažové vyšetrenie (KPZV)** umožňuje meranie ventilácie a pľúcnej výmeny plynov počas záťažového vyšetrenia. Poskytuje doplnkové „patofyziologické“ údaje k informáciám získaným štandardným záťažovým vyšetrením. Pacienti s PAH majú zníženú spotrebu kyslíka na vrchole záťaženia ( $VO_2$ ), znížený maximálny výkon, znížený pomer  $VO_2$  a stupňa záťaže, znížený anaeróbny prah a redukovaný vrcholový pulzový kyslík. Vyznačujú sa aj zvýšeným pomerom  $VE/VCO_2$  slope, čo odráža neefektívnosť ventilácie (69). Vrcholová spotreba kyslíka koreluje s prognózou pacientov s PAH (69). KPZV sa použilo v nedávnych multicentrických štúdiách, nepodarilo sa však pomocou neho potvrdiť zlepšenie pozorované pri 6'TCH (74, 75). Možným vysvetlením týchto zistení by mohla byť vysoká technická náročnosť KPZV v porovnaní s 6'TCH. Výsledky môžu byť ovplyvnené aj skúsenosťou jednotlivých centier. Iné vysvetlenie by mohlo súvisieť s nedostatočnou senzitivitou KPZV pri meraní reakcie na liečbu, ktorej účinok na maximálnu záťaž je v porovnaní so submaximálnou záťažou menší.

**Hemodynamika.** PSK sa vyžaduje na potvrdenie diagnózy PAH. Umožňuje zistiť závažnosť hemodynamického postihnutia a testovať vazoreaktivitu pľúcnej cirkulácie. Vždy treba zhodnotiť tieto parametre: srdcovú frekvenciu, RAP, PAP (systolický, diastolický a stredný), pľúcny kapilárny tlak v zaklínení (PWP), srdcový výdaj (termodilúciou alebo v prípade systémovo-pľúcnych skratov Fickovou metódou), krvný tlak, pľúcnu a systémovú cievnu rezistenciu, saturáciu kyslíka v artériovej a zmiešanej venózne krvi (a v prípade systémovo-pľúcnych skratov aj saturáciu v hornej dutej žile).

Ako PAH sa hodnotí nález stredného PAP  $> 25$  mmHg v pokoji alebo  $> 30$  mmHg pri záťaži, PWP  $\leq 15$  mmHg a PVR  $> 3$  mmHg/l/min (Woodových jednotiek). V ojedinelých prípadoch, kedy nemožno spoľahlivo zmerať PWP, je indikovaná ľavostranná srdcová katetrizácia.

Potvrdenie diagnózy pomocou PSK je nevyhnutné u symptomatických pacientov (v triede NYHA II a III) s ľahkou hypertenziou podľa dopplerovskej echokardiografie (definíciu pozri vyššie), z ktorých je potrebné vybrať jedincov vyžadujúcich si ďalšie diagnostické a terapeutické zásahy. Zhodnotenie PWP pomôže rozlíšiť medzi artériovou a venóznou PH u pacientov so súčasným postihnutím ľavého srdca.

Vzhľadom na prognostický význam hemodynamických ukazovateľov je PSK dôležitá aj u pacientov s jednoznačnou stredne ťažkou až ťažkou PAH (2).



**Tabuľka 5** Spôsob podávania, polčasy, rozmedzia dávok, zvyšovanie, dávkovanie a trvanie podávania látok najčastejšie používaných pri testovaní pľúcnej vazoreaktivity

Látka	Spôsob podania	Polčas	Rozmedzie dávok <sup>1</sup>	Zvyšovanie dávky <sup>2</sup>	Trvanie <sup>3</sup>
Epoprostenol	intravenózne	3 min	2 – 12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
Adenozín	intravenózne	5 – 10 s	50 – 350 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min
Oxid dusnatý	inhalačne	15 – 30 s	10 – 20 ppm	–	5 min <sup>4</sup>

<sup>1</sup> odporúčaná začiatková a maximálna dávka, <sup>2</sup> zvýšenie dávky v každom stupni, <sup>3</sup> čas podávania v každom stupni, <sup>4</sup> pre NO sa odporúča jediný stupeň v rámci dávkovacieho rozmedzia

Zvýšený stredný RAP, stredný PAP a znížený srdcový výdaj a kyslíková saturácia centrálnej venózne krvi identifikujú pacientov s IPAH s najhoršou prognózou. Hemodynamické merania sa používali na odhad prirodzeného priebehu IPAH pomocou predikčnej rovnice (2), ktorá sa využívala aj na vyhodnotenie dlhodobého efektu nových spôsobov liečby na prežívanie (76 – 78). Táto rovnica však bola vytvorená na základe pacientov liečených konvenčne a sledovaných pred minimálne 15 – 20 rokmi, ktorí nemusia predstavovať najvhodnejšiu „kontrolnú“ skupinu pre súčasné populácie s PAH.

Nekontrolované štúdie naznačovali, že dlhodobé podávanie blokátorov kalciových kanálov (CaB) vo vzácnych prípadoch akútne rezponzívnych pacientov predlžuje život v porovnaní s neresponzívnymi pacientmi (79). Všeobecne sa akceptuje, že pacientov, ktorým by mohla priniesť prospech liečba CaB, možno identifikovať pomocou akútneho vazodilatačného testu vykonaného pri PSK (80). Navrhuje sa však, aby sa na definitívne určenie pacientov profitujúcich z liečby CaB okrem dôkazu pozitívnej akútnej vazoreaktívnej odpovede vyžadovalo aj potvrdenie pretrvávajúcej reakcie na dlhodobú liečbu CaB (81).

Akútne vazodilatačné testovanie by sa malo vykonávať výhradne v skúsených centrách krátkoúčinkujúcimi pľúcny vazodilatačnými látkami počas vstupnej PSK, aby sa minimalizovali možné riziká (82). V súčasnosti sa pri akútnom testovaní používajú prostacyklín alebo adenozín, podávané intravenózne (i. v.) a inhalačne podávaný oxid dusnatý (83, 84). Polčasy, dávkovacie rozpätia, zvyšovanie dávok a trvanie podávania týchto látok sú uvedené v **tabuľke 5**.

Pozitívna akútna vazoreaktívna odpoveď (*pozitívni akútne responderi*) sa definuje ako zníženie stredného PAP  $\geq 10$  mmHg, ktorým sa dosiahne absolútna hodnota stredného PAP  $\leq 40$  mmHg (11, 81, 85). Všeobecne sa tieto kritériá splnia len približne v 10 – 15 % prípadov IPAH (81, 83). Najväčšia pravdepodobnosť pretrvávania odpovede na dlhodobú liečbu vysokými dávkami CaB je u pozitívnych akútnych responderov. Predstavujú jedinú skupinu pacientov, ktorú možno bezpečne liečiť týmto spôsobom. Empirická liečba CaB bez akútneho testu vazoreaktivity sa pre možné závažné nežiaduce účinky dôrazne neodporúča.

Ako *pozitívni dlhodobí responderi* na vysoké dávky CaB sa označujú pacienti, ktorí sú po viacerých mesiacoch liečby samotným CaB vo funkčnej triede NYHA I alebo II s takmer normálnou hemodynamikou. Len asi polovica pozitívnych akút-

nych responderov s IPAH sú zároveň aj pozitívni dlhodobí responderi (81) na CaB a len u týchto pacientov je vhodné pokračovať v monoterapii CaB.

Užitočnosť akútneho testu vazoreaktivity a dlhobodej liečby CaB u pacientov s PAH asociovanou s iným základným ochorením, napríklad OST alebo vrodenou chybou srdca, je v porovnaní s IPAH menej zrejma (81, 86). Odborníci však navrhujú testovanie akútnej vazoreaktivity aj u takýchto pacientov a u vhodných osôb hodnotiť dlhodobú odpoveď na CaB.

**Biopsia pľúc.** Otvorená alebo torakoskopická biopsia pľúc sa spája so závažným rizikom morbidita a mortality. Pre nízku pravdepodobnosť ovplyvnenia diagnózy a liečby sa rutinná biopsia neodporúča.

## Zhodnotenie závažnosti

Prognózu pacientov s IPAH je dokázateľne schopných predpovedať niekoľko faktorov prítomných pri stanovení diagnózy alebo po cielej liečbe (71). Pre iné stavy, napríklad PAH asociovanú s OST, vrodené systémovo-pľúcne skraty, infekciu HIV alebo portálnu hypertenziu, je k dispozícii veľmi málo údajov. V týchto prípadoch môžu k celkovému výsledku prispievať ďalšie faktory. Reálne je prognóza pacientov s PAH asociovanou s poruchami typu OST horšia než pacientov s IPAH. U pacientov s PAH asociovanou s vrodenými systémovo-pľúcny skratmi je progresia ochorenia pomalšia.

V praxi môže byť prognostická hodnota jediného ukazovateľa u jednotlivého pacienta nižšia než hodnota viacerých súhlasných ukazovateľov (**tabuľka 6**).

## Klinické ukazovatele

Z klinických ukazovateľov má u pacientov liečených konvenčným spôsobom jednoznačnú prediktívnu hodnotu funkčná trieda NYHA v čase stanovenia ochorenia (2). Táto prediktívna hodnota ostáva nezmenená, keď sa trieda NYHA stanoví pred začatím liečby epoprostenolom alebo tri mesiace po ňom (77, 87). Anamnéza pravostranného srdcového zlyhania pred začatím liečby epoprostenolom má zápornú prediktívnu hodnotu (87). Klasifikácia Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) navrhnutá v Eviane je adaptovaným systémom NYHA pre pľúcnu artériovú hypertenziu. Keďže obe klasifikácie sa takmer zhodujú, mnohí lekári ich uvádzajú ako funkčnú klasifikáciu NYHA/WHO (**tabuľka 7**) (11, 12).



**Tabuľka 6** Prognostické ukazovatele u pacientov s idiopatickou pľúcnou artériovou hypertenziou

Klinické ukazovatele
funkčná trieda NYHA
funkčná trieda NYHA pri chronickej liečbe epoprostenolom
anamnéza pravostranného srdcového zlyhania
Záťažová kapacita
vzdialenosť pri 6 <sup>o</sup> TCH
vzdialenosť pri 6 <sup>o</sup> TCH pri chronickej liečbe epoprostenolom
spotreba kyslíka na vrchole záťaže
Echokardiografické ukazovatele
perikardiálny výpotok
veľkosť pravej predsieni
index excentricity ľavej komory
dopplerovský (Teiho) index pravej komory
Hemodynamika
tlak v pravej predsieni
stredný tlak v a. pulmonalis
srdcový výdaj
saturácia O <sub>2</sub> v zmiešanej venóznej krvi
pozitívna akútna odpoveď na testy vazoreaktivity
pokles pľúcnej cievnej rezistencie o < 30 % po trojmesačnej liečbe epoprostenolom
Krvné vyšetrenia
hyperurikémia
vstupný nátriuretický peptid typu B
nátriuretický peptid typu B po trojmesačnej liečbe
troponín – detegovateľný, najmä trvalé uvoľňovanie
plazmatický noradrenalin
plazmatický endotelín-1

6<sup>o</sup>TCH – šesťminútový test chôdzou, NYHA – New York Heart Association

**Tabuľka 7** Klasifikácia funkčného stavu pacientov s pľúcnou hypertenziou podľa NYHA/WHO (11, 12)

Trieda	Opis
I	Pacienti s pľúcnou hypertenziou, ktorých zvyčajná fyzická aktivita nie je limitovaná; obvyklá fyzická aktivita nespôsobuje zvýšenú dýchavicu, únavu, bolesť na hrudníku alebo presynkopálny stav
II	Pacienti s pľúcnou hypertenziou, ktorých fyzická aktivita je mierne limitovaná. V pokoji nie sú prítomné ťažkosti, ale obvyklá fyzická aktivita spôsobuje dýchavicu, únavu, bolesť na hrudníku alebo presynkopálny stav
III	Pacienti s pľúcnou hypertenziou, ktorých fyzická aktivita je významne limitovaná. V pokoji nie sú prítomné ťažkosti, ale menej než obvyklá fyzická aktivita spôsobuje dýchavicu, únavu, bolesť na hrudníku alebo presynkopálny stav
IV	Pacienti s pľúcnou hypertenziou, ktorí nie sú schopní vykonávať žiadnu fyzickú aktivitu a ktorí môžu mať prejavy pravostranného srdcového zlyhania v pokoji. Dýchavica alebo únavu môžu byť prítomné v pokoji a príznaky sa zvyrazňujú pri takmer každej fyzickej aktivite

### Záťažová kapacita

Viacerí autori dokázali, že pri PAH má významnú prediktívnu hodnotu 6<sup>o</sup>TCH: Miyamoto a spol. (68) dokázali, že pa-

cienti s IPAH, ktorí prešli menej než 332 m, mali signifikantne nižšie prežívanie ako tí, čo prešli väčšiu vzdialenosť. Iná štúdia vypočítala, že za každých prejdých 50 metrov navyše sa riziko úmrtia pacientov s IPAH znižuje o 18 % (73). Predbežné výsledky ukazujú, že zníženie saturácie kyslíka v artériovej krvi počas 6<sup>o</sup>TCH o > 10 % 2,9-násobne zvyšuje riziko mortality počas sledovania s mediánom 26 mesiacov (73). Pacienti vo funkčnej triede NYHA III alebo IV, ktorí pred začatím liečby epoprostenolom prešli ≤ 250 m alebo po troch mesiacoch takejto liečby prešli < 380 m, majú najhoršiu prognózu v porovnaní s pacientmi, ktorí prešli väčšiu vzdialenosť (87). Prognostická hodnota absolútnej zmeny vzdialenosti prejdenej pri 6<sup>o</sup>TCH pri liečbe epoprostenolom sa nepotvrdila.

Spotreba kyslíka na vrchole zaťaženia pri záťažovom vyšetrení < 10,4 ml/kg/min sa u pacientov s PAH spája s horšou prognózou (69).

### Echokardiografické parametre

Jasný prognostický význam u pacientov s IPAH má prítomnosť a veľkosť perikardiálneho výpotku pri TTE vyšetrení (88, 89). Prediktívnu hodnotu pre prognózu pacientov s IPAH má navyše aj veľkosť pravej predsieni a index excentricity ľavej komory (89).

Dopplerovský, t. j. Teiho index pravej komory (90) je ukazovateľ, ktorý hodnotí systolickú aj diastolickú funkciu pravej komory. Zistilo sa, že má prognostický význam pri PAH (91)

### Hemodynamika

Zvýšený stredný RAP a PAP pri vstupnom vyšetrení, ako aj redukovaný srdcový výdaj a saturácia centrálnej venóznej krvi kyslíkom identifikujú pacientov s najhoršou prognózou (2). Pacienti s pozitívnou akútnou odpoveďou na vazoreaktívne testy majú v porovnaní s non-respondermi lepšiu prognózu (79, 83, 92).

Pri univariačnej analýze sa so zlou prognózou pacientov následne liečených epoprostenolom spájajú tieto vstupné hemodynamické hodnoty: RAP > 12 mmHg a stredný tlak v a. pulmonalis < 65 mm Hg (87), hoci posledný uvedený nález sa nepotvrdil v iných súboroch (77). Po troch mesiacoch podávania epoprostenolu sa so zlou prognózou spája pokles PVR < 30 % oproti vstupnému vyšetreniu.

### Krvné vyšetrenia

U pacientov s PH sa často zisťuje hyperurikémia. Koreluje s hemodynamickými abnormalitami, napríklad v prípade IPAH so zvýšeným RAP a zvýšenou mortalitou (93). Hladina mozgového nátriuretického peptidu sa zvyšuje pri tlakovom preťažení pravej komory a pri PAH koreluje so závažnosťou pravokomorovej dysfunkcie a s mortalitou (94).

S prežívaním korelujú aj hladiny ďalších neurohormónov, napríklad noradrenalinu (95) a ET-1 (96). Nedávno sa zistilo, že prognostický význam u pacientov s PAH má hladina tropóninu (97), a to pri vstupnom vyšetrení, ale aj po cielej liečbe.

**Tabuľka 8** Úroveň dôkazu pre účinnosť

Úrovne dôkazu	
Úroveň dôkazu A	Údaje odvodené z viacerých randomizovaných klinických štúdií alebo metaanalýz
Úroveň dôkazu B	Údaje odvodené z jedinej randomizovanej štúdie alebo viacerých štúdií heterogénnymi výsledkami
Úroveň dôkazu C	Názorový konsenzus odborníkov alebo malé štúdie, retrospektívne štúdie, registre

## Liečba

Liečbu PAH tradične charakterizuje málo možností a ich náročnosť (98). V ostatnom čase sme boli svedkami dramatického prechodu od pomalého pokroku v ostatných desaťročiach k pozoruhodnému množstvu randomizovaných kontrolovaných štúdií (RKŠ), ktoré vznikli v posledných niekoľkých rokoch. Z minulosti však tiež pretrvávajú rozličné spôsoby liečby, ktoré sa všeobecne považujú za účinné (napríklad perorálne anti-koagulanciá, kyslík, CaB), hoci ich efektívnosť sa nedokázala RKŠ a formálne ju neschválili regulačné úrady pre špecifickú indikáciu PAH.

Cieľom tejto časti je priniesť prehľad o jednotlivých formách liečby podľa klasifikácie úrovne dôkazu, ako ju navrhuje Komisia Európskej kardiologickej spoločnosti pre praktické odporúčania (16). Navyše uvedieme indikačnú triedu (16), ktorá berie do úvahy klinickú účinnosť liečebných postupov z rozličných dôvodov netestovaných prostredníctvom RKŠ, ako sú napríklad perorálne anti-koagulanciá, kyslík, CaB, balóniková atriálna septostómia alebo transplantácia pľúc. Uvedieme aj údaje, ktoré sa týkajú súčasného stavu schválenia regulačnými úradmi v jednotlivých krajinách a indikáciu jednotlivých látok. A napokon navrhujeme algoritmus liečby na základe dôkazov (85), ktorého cieľom je poskytnúť pomocu na selektívne využitie jednotlivých foriem terapie.

## Úvod k úrovni dôkazu a indikačnej triede

Systém klasifikácie úrovne dôkazu je vo svojej podstate založený na počte priaznivých RKŠ vykonaných s pomocou príslušnej terapeuticko-štratégie (16) (tabuľka 8). Adaptovaný bol podľa špecifických požiadaviek pre zriedkavé ochorenie. Jediným rozdielom je, že do kategórie B sme nezaradili „nerandomizované štúdie“, pretože všetky takéto štúdie pre PAH boli veľmi malé. Sú preto zahrnuté v kategórii C. Do kategórie B sme zaradili pojem „viacpočetné randomizované klinické štúdie s heterogénnymi výsledkami“, pretože táto situácia môže nastať (a nastala) a táto definícia je obsiahlejšia, hoci konečný výsledok je, že „jedna randomizovaná štúdia“ priniesla pozitívne výsledky. Analýza zohľadňuje štúdie a RKŠ u pacientov s PAH, ktoré boli publikované v recenzovaných časopisoch, alebo prezentované na nedávnych významných podujatiach.

Systém klasifikácie pre úroveň dôkazu, založený na počte RKŠ, sa môže vyznačovať istými limitáciami, ktoré treba vziať do úvahy a prípadne upraviť (99). V skutočnosti sa úroveň dôkazu môže vyvíjať v dôsledku vykonania doplnkových štúdií. Systém

odstupňovania navyše nezohľadňuje veľkosť skúmanej populácie v rámci RKŠ. „Malým“ RKŠ sa pripisuje rovnaký význam ako väčším. Úroveň dôkazu navyše nemožno zamieňať s úrovňou klinickej účinnosti, ktorá závisí od samotných farmakodynamických účinkov zlúčeniny a od možných vedľajších účinkov a obmedzení (napríklad komplexnosť spôsobu podávania). Napríklad liečebná stratégia s lepšími výsledkami, ale len s jedinou alebo žiadnou RKŠ, sa zaradí do kategórie B, respektíve C, kým liečbu so slabšími výsledkami a významnejšími vedľajšími účinkami, hodnotenú vo viac než jednej RKŠ, možno zaradiť do kategórie A. Aj regulačné orgány môžu odsúhlasiť danú liečbu na základe jednej RKŠ s dostatočnou veľkosťou súboru a vopred stanovenými vhodnými štatistickými požiadavkami.

V súlade s týmto bola *indikačná trieda* (tabuľka 9) založená na úrovni klinickej účinnosti, ktorá sa od terapeutického postupu očakáva.

**Tabuľka 9** Úrovne indikačných tried

Trieda I	Dôkaz alebo všeobecná zhoda, že príslušný diagnostický/liečebný postup je prospešný, užitočný a účinný
Trieda II	Rozporné dôkazy alebo rozchádzajúce sa názory na užitočnosť/účinnosť liečebného postupu
Trieda IIa	Dôkaz alebo názor sa prikláňa na stranu užitočnosti/účinnosti
Trieda IIb	Užitočnosť/účinnosť je menej dobre podporená dôkazmi/názormi
Trieda III*	Dôkaz alebo všeobecná zhoda, že liečebný prostriedok nie je užitočný/účinný a v niektorých prípadoch môže byť škodlivý

\* ESC neodporúča využitie triedy III

Napokon, obe zložky – *indikačná trieda* i *úroveň dôkazu* – sa uvádzajú s cieľom poskytnúť úplný profil jednotlivých spôsobov liečby (tabuľka 10). Pre lieky, ktoré sú v súčasnosti dostupné len pre pacientov zaradených do RKŠ, sa neuvádza žiadna indikačná trieda. Uvádza sa aj stav odsúhlasenia regulačným úradom a indikácia molekuly v jednotlivých krajinách (tabuľka 11).

## Všeobecné opatrenia

Medzi všeobecné opatrenia patria stratégie, ktoré si kladú za cieľ obmedziť škodlivý vplyv niektorých okolností a vonkajších faktorov na pacientov s PAH. Čo sa týka iných klinických stavov, vplyv týchto opatrení sa vedecky neskúmal a odporúčania sú založené na názoroch odborníkov.

*Indikačná trieda = IIa; úroveň dôkazu = C.*

**Telesná aktivita.** Nie je jasné, či telesná aktivita môže mať negatívny vplyv na rozvoj PAH. Jednoznačne je potrebné pred-

**Tabuľka 10** Stupne odporúčania a úrovne dôkazu pre účinnosť pri idiopatickej pľúcnej artériovej hypertenzii

Liečebný postup	Indikačná trieda			Úroveň dôkazu
	I	Ila	Ilb	
Všeobecné opatrenia		x		C
Perorálne antiokagulanciá <sup>1</sup>		x		C
Diuretiká	x			C
Digoxín			x	C
Kyslík <sup>2</sup>		x		C
Blokátory vápnikového kanála <sup>3</sup>	x			C
Epoprostenol	x			A
Treprostinil		x		B
Iloprost (inhalačný)		x		B
Iloprost (intravenózný)		x		C
Beraprost			x	B
Bosentan	x <sup>4</sup>			A
Sitaxsentan <sup>5</sup>				B
Ambrisentan <sup>5</sup>				C
Sildenafil	x <sup>4</sup>			A
Kombinovaná liečba			x	C
Balóniková atriálna septostómia		x		C
Transplantácia pľúc	x			C

<sup>1</sup> Ila pre IPAH, Ilb pre iné stavy s PAH, <sup>2</sup> ak je artériová saturácia kyslíka < 90 %, <sup>3</sup> len u pacientov – responderov na test akútnej reaktivity, I pre IPAH, Ilb pre iné stavy s PAH, <sup>4</sup> Ila B v triede NYHA IV, <sup>5</sup> tieto lieky sú v súčasnosti k dispozícii len pre pacientov zaradených do randomizovaných klinických štúdií a nezískali stupeň odporúčania

**Tabuľka 11** Stav schválenia regulačnými úradmi a indikácie liečebných postupov, ktoré súvisia s pľúcnou artériovou hypertenziou pre jednotlivé krajiny

Liečebný postup	Krajina	Indikácie	
		Etiológia	FT NYHA/WHO
Perorálne antikoagulanciá	–	–	–
Diuretiká	–	–	–
Digoxín	–	–	–
Kyslík	–	–	–
Blokátory vápnikového kanála	–	–	–
Epoprostenol	Európa <sup>1</sup>	IPAH	III – IV
	USA, Kanada	IPAH a PAH-OST	III – IV
Treprostinil	USA	PAH	II – III – IV
Iloprost (inhalačný)	Európska únia	IPAH	III
	Austrália	IPAH, PAH-OST a CHTEPH	III – IV
Iloprost (intravenózný)	Nový Zéland	PAH	III – IV
Beraprost	Japonsko, Kórea	IPAH	II – III – IV
Bosentan	Európska únia	PAH <sup>2</sup>	III
	USA, Kanada	PAH	III – IV
Sitaxsentan	–	–	–
Ambrisentan	–	–	–
Sildenafil	–	–	–
Balóniková atriálna septostómia	–	–	–
Transplantácia pľúc	–	–	–

PAH-OST – pľúcna artériová hypertenzia asociovaná s ochorením spojivového tkaniva, CHTEPH – inoperabilná chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia, IPAH – idiopatická pľúcna artériová hypertenzia, PAH – pľúcna artériová hypertenzia, FT – funkčná trieda, <sup>1</sup> Epoprostenol nebol v Európe zaregistrovaný centrálnou procedúrou Európskej agentúry pre liečivá (EMA), ale ho schválili rôzne európske krajiny lokálne, <sup>2</sup> účinnosť sa dokázala pri IPAH a PAH-OST bez významnej intersticiálnej pľúcnej choroby

chádzať potenciálne nebezpečným symptómom, ako sú napríklad ťažká dýchavica, synkopa a bolesť na hrudníku. Cvičenie by sa malo obmedzovať na asymptomatickú úroveň, aby sa zachovala primeraná kondícia kostrového svalstva. Treba sa vyhýbať telesnej aktivite po jedle alebo pri extrémnych teplotách.

Primeraná úprava denných aktivít môže zvýšiť kvalitu života a znížiť frekvenciu príznakov.

**Cestovanie/nadmorská výška.** Hypoxia môže u pacientov s PAH zhoršiť vazokonstrikciu. Odporúča sa vyhýbať sa aj nízkym stupňom hypobarickej hypoxie, ktorá začína v nadmorskej

výške 1 500 až 2 000 metrov nad morom. Tlak v lietadlách pri komerčných letoch sa nastavuje na ekvivalent nadmorskej výšky 1 600 až 2 500 m. V týchto výškach treba u pacientov s PAH zväžiť doplnkové použitie kyslíka. Pred plánovaním cesty je potrebné získať informácie o najbližšom oddelení PH.

**Prevenčia infekcií.** Pacienti s PAH sú náchylní na rozvoj pneumónie, ktorá je v 7 % prípadov príčinou smrti. Pľúcne infekcie sa zle znášajú, treba ich pohotovo stanoviť a liečiť. Odporúča sa očkovanie proti chrípke a pneumokokovej pneumónii. Pri akejkolvek perzistujúcej horúčke u pacientov so zavedeným i. v. katétrom na kontinuálnu infúziu epoprostenolu treba pátrať po katérovej infekcii.

**Tehotenstvo, plánované rodičovstvo a postmenopauzálna hormonálna liečba (100).** Tehotenstvo a pôrod sa u pacientiek s PAH spájajú so zvýšeným výskytom zhoršenia stavu a smrti (101, 102). Hoci správy o úspešnom tehotenstve pacientiek s IPAH sú známe (103), u žien s možnosťou otehotnenia treba uvažovať o vhodnom spôsobe antikoncepcie. Organizácie American Heart Association a American College of Cardiology zhodne odporúčajú zabrániť tehotenstvu alebo ho ukončiť u žien s vrodenou cyanotickou srdcovou chybou, PH a Eisenmengerovým syndrómom. Dokument konsenzu odborníkov ESC o manažmente kardiovaskulárnych chorôb počas tehotenstva uvádza, že je dlhodobo známe, že ťažké pľúcne cievne ochorenia sa spájajú s rizikom materskej mortality 30 – 50 % (104). Medzi odborníkmi však nejestvuje zhoda o najvhodnejšej antikoncepčnej metóde pre tieto pacientky. Bezpečnosť hormonálnej antikoncepcie je otázná pre jej vplyv na protrombotické zmeny. Na druhej strane, v súčasnosti dostupné kontraceptíva s nízkym obsahom estrogénu a súbežná antikoagulačná liečba môžu obmedzovať riziko týchto látok. Navyše nedávne štúdie s veľkými počtami pacientiek nezistili žiaden vzťah medzi užívaním hormonálnych kontraceptív a PAH (105). Niektorí odborníci navrhujú používať bezestrogénové látky, chirurgickú sterilizáciu alebo bariérové antikoncepčné metódy. Nie je jasné, či možno odporúčať hormonálnu liečbu u postmenopauzálnych žien s PAH, alebo nie. Pravdepodobne ju možno navrhnuť len v prípadoch neznesiteľných menopauzálnych príznakov a v spojení s antikoaguláciou.

**Hladina hemoglobínu.** Pacienti s PAH sú vysoko vnímaví na zníženie hladín hemoglobínu. Všetky typy ľahkej anémie je potrebné pohotovo liečiť. Na druhej strane, pacienti s dlhotrvajúcou hypoxiou, napríklad s pravo-ľavými skratkami, majú tendenciu k rozvoju polyglobúlie so zvýšenými hodnotami hematokritu. Ak za týchto podmienok hematokrit u symptomatického pacienta (bolesti hlavy, poruchy koncentrácie) dosiahne hodnotu 65 %, sú indikované venepunkcie (pozri časť Eisenmengerov syndróm), aby sa odstránili prejavy hyperviskozity (106).

**Súbežná medikácia.** Lieky, ktoré interferujú s perorálnymi antikoagulantami alebo zvyšujú riziko gastrointestinálneho krvácania, treba používať opatrne. Hoci sa zdá, že podľa štúdií s kontrolou prípadov („case-control“ štúdií) nesteroidové antiflogistiká nesúvisia s PAH (105), ich použitie môže u pacientov

s nízkym srdcovým výdajom a prerenálnou azotémiou ďalej znižovať glomerulárnu filtráciu. Anorektiká, ktoré sa spájali s rozvojom PAH, už nie sú na trhu k dispozícii. Účinky anorektík novej generácie interferujúcich so sérotonínom nie sú známe. Doteraz však nie sú k dispozícii žiadne publikované správy o ich pľúcnych nežiaducich účinkoch. Účinnosť súčasných liekov na chronické „biventrikulárne“ srdcové zlyhávajú, napríklad ACE inhibítorov a betablokátorov, sa u pacientov s PAH nepotvrdila (107). Na druhej strane, empirické používanie týchto liekov, a to aj v nízkych dávkach, môže spôsobiť závažné nežiaduce účinky, napríklad hypotenziu a pravostranné srdcové zlyhanie. Ich použitie sa preto neodporúča.

**Psychologická starostlivosť.** Stredný vek pacientov s PAH je približne 40 rokov a znížená tolerancia záťaže môže značne zasahovať do ich predchádzajúceho spôsobu života. Navyše informácie o závažnosti ochorenia môžu získavať z mnohých neprofesionálnych zdrojov. Tieto zdroje nemusia byť aktuálne, môžu byť mátaúce alebo nevhodne explicitné. Z tohto dôvodu mnohí pacienti s PAH trpia rôznym stupňom úzkosti alebo depresie, ktoré môžu významne ovplyvňovať ich kvalitu života. Dôležitú úlohu v podpore pacientov zohráva odborník na PAH prostredníctvom adekvátneho informovania (intervencia pri spracovávaní a informácie o závažnosti ochorenia) (108) a v prípade potreby konzultáciami psychológa alebo psychiatra. Lepšiemu pochopeniu a akceptovaniu chorobného stavu pomáha aj účasť pacienta v podpornej skupine pre pacientov alebo rodiny, ktorú môže, ale aj nemusí koordinovať psychológ či psychiater.

**Elektívna chirurgia.** Hoci príslušné štúdie chýbajú, predpokladá sa, že elektívne chirurgické výkony sa u pacientov s PAH spájajú so zvýšeným rizikom. Riziko navyše pravdepodobne rastie so závažnosťou funkčnej triedy NYHA a v prípade hrudných a brušných výkonov. Nie je jasné, aký typ anestézie treba odporúčať, epidurálna anestéza sa však znáša pravdepodobne lepšie ako celková. Celkovú anestézu by mal vykonávať skúsený anesteziológ s podporou odborníka na PH, ktorý by mal rozhodovať o najvhodnejšej terapii v prípade komplikácií. Osoby liečené i. v. epoprostenolom a subkutánnym treprostnilom by mali mať menej ťažkostí než pacienti užívajúci perorálne alebo inhalačné preparáty, ktorých môžu obmedzovať dočasné prekážky užívania liekov, ako sú napríklad hladovanie, celková anestéza a podporná ventilácia. V prípade, že sa predpokladá prolongované obdobie, kedy pacient nebude užívať lieky (viac než 12 – 24 h), odporúča sa dočasne konvertovať na intravenóznou liečbu a následne sa vrátiť k pôvodnej terapii. Antikoagulačná liečba by sa mala prerušiť na čo najkratší možný čas, počas ktorého je potrebné vykonávať prevenciu hlbokoj venóznej trombózy.

## **Farmakologická liečba**

**Perorálna antikoagulačná liečba.** Zdôvodnenie použitia perorálnych antikoagulantov u pacientov s PAH sa zakladá na prítomnosti tradičných rizikových faktorov venózneho tromboembolizmu, napríklad zlyhania srdca, sedavého spôsobu živo-



ta, ako aj výskytu trombofilných predispozícií (41, 42) a trombotických zmien v pľúcnej mikrocirkulácii (5, 6) a elastických pľúcnych tepnách (110).

Dôkaz priaznivých účinkov perorálnej antikoagulačnej liečby u pacientov s IPAH alebo PAH asociovanej s anorektikami je založený na retrospektívnej analýze unicentrických štúdií (79, 111, 112). Dizajn týchto štúdií nebol randomizovaný a boli do nich zahrnutí len pacienti s IPAH a PAH asociovanou s užívaním anorektík.

Cieľové INR u pacientov s IPAH sa vo väčšine centier v Severnej Amerike nachádza v rozmedzí 1,5–2,5 a v európskych centrách v rozmedzí 2,0–3,0.

Dôkaz podporujúci antikoaguláciu u pacientov s IPAH možno extrapolovať na iných pacientov s PAH za predpokladu, že sa starostlivo zväží pomer rizika a prospechu.

Napríklad všeobecne sa predpokladá, že riziko gastrointestinálneho krvácania môže byť vyššie u pacientov s PAH asociovanou s OST. Pacienti s PAH asociovanou s vrodenými chybami srdca s vnútroštrcovými skratkami majú zvýšené riziko hemoptízy, môžu mať však aj zvýšené riziko paradoxnej embolizácie do a. pulmonalis a trombózy mozgových žíl (27). Pacienti s portopulmonálnou hypertenziou môžu mať zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania pre prítomnosť varixov a znížený počet trombocytov. Pacientom s PAH užívajúcim chronickú i. v. liečbu epoprostenolom sa podávajú antikoagulantia v neprítomnosti kontraindikácií, a to sčasti pre ďalšie riziko trombózy vzhľadom na prítomnosť katétra.

V nedávnych RKŠ dostávalo perorálne antikoagulantia 51–86 % osôb. Zaujímavým údajom je, že najvyššia prevalencia antikoagulačnej liečby sa pozorovala v štúdiách, v ktorých boli najmä pacienti s IPAH v triedach III a IV, kým najnižšia prevalencia bola v štúdiách, ktoré zahŕňali len pacientov so sklerodermiou (113). Treba zdôrazniť, že neexistuje žiaden dôkaz akéhokoľvek rozdielu v účinnosti perorálnej antikoagulačnej liečby podľa funkčnej triedy alebo iných parametrov závažnosti.

*Indikačná trieda = IIa; úroveň dôkazu = C pre IPAH. Indikačná trieda = IIb; úroveň dôkazu = C pre iné stavy s PAH*

**Diuretiká.** U pacientov s dekompenzovaným pravostranným srdcovým zlyhaním sa vyvíja retencia tekutín, ktorá vedie k zvýšenému centrálnemu venóznemu tlaku, kongescii brušných orgánov, periférnym opuchom a v pokročilých prípadoch aj k ascitu. Vhodná diuretická liečba v prípade pravostranného srdcového zlyhanía prináša pacientom s PAH jasný symptomatický a klinický prospech, a to aj napriek tomu, že špecifická RKŠ neprebehla. V nedávnych RKŠ zameraných na nové ciele terapeutické postupy sa diuretikami liečilo 49–70 % pacientov. Vzhľadom na nedostatok štúdií so špecifickými skupinami diuretik pri PAH a individuálnu variabilitu odpovedí sa výber typu a dávka liečiva použitého v jednotlivých prípadoch ponechávajú na skúsenosť lekára. U pacientov užívajúcich diuretickú liečbu je potrebné starostlivo sledovať sérové elektrolyty a funkciu obličiek.

*Indikačná trieda = I; úroveň dôkazu = C.*

**Kyslík.** Väčšina pacientov s PAH (s výnimkou pacientov s asociovanou vrodenou chybou srdca) sa vyznačuje len miernym stupňom artériovej hypoxémie v pokoji. Patofyziologické mechanizmy v tomto prípade zahŕňajú nízku zmiešanú venóznou kyslíkovú saturáciu spôsobenú nízkym minútovým objemom a len v minimálnej miere zmenami ventilačno-perfúzneho pomeru. U niektorých pacientov s ťažkou hypoxémiou možno nájsť sekundárne otvorenie foramen ovale. U pacientov s PAH asociovanou s vrodenými srdcovými chybami je hypoxémia dôsledkom obrátenia ľavo-pravého skratu a je refraktérna na zvýšenie koncentrácie vdychovaného kyslíka.

O účinkoch dlhodobej kyslíkovej liečby v súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne konzistentné údaje. Hoci sa vyskytli správy o zlepšení PH u niektorých pacientov s PAH pomocou nízkoprietokovej suplementácie kyslíka, kontrolované štúdie to nepotvrdili. Napriek tomu sa však považuje za dôležité za každých podmienok udržiavať saturáciu kyslíka na úrovni viac než 90 %. Použitie liečby kyslíkom u pacientov s PAH asociovanou so srdcovými skratkami je kontroverzejšie. V kontrolovanej štúdiu u pacientov s Eisenmengerovým syndrómom nemala nočná kyslíková liečba nijaký účinok na hematologické parametre, kvalitu života alebo prežívanie (114). V každom prípade účinok kontinuálnej inhalácie kyslíka v týchto prípadoch nie je známy.

*Indikačná trieda = IIa; úroveň dôkazu = C.*

**Digitalis a dobutamín.** Vzhľadom na to, že pokles kontraktility myokardu sa ukazuje jedným z primárnych procesov v progresii pravostranného srdcového zlyhanía, pri liečbe tohto stavu sa uvažovalo o využití inotropných látok. Krátkodobá i. v. aplikácia digoxínu pri IPAH spôsobuje len mierne zvýšenie srdcového výdaja a významné zníženie hladín cirkulujúceho noradrenalinu (115); o účinkoch dlhodobej liečby však nie sú k dispozícii žiadne údaje. V súlade s tým sa použitie digitalisu u pacientov s PAH a refraktérnym pravostranným srdcovým zlyhaním zakladá predovšetkým skôr na úsudku lekára než na vedeckom dôkaze účinnosti. Digitalis sa môže zriedkavo použiť u pacientov s PAH s fibriláciou predsiení alebo s flutterom predsiení na spomalenie frekvencie komôr. Digoxín dostávalo 18–53 % pacientov zahrnutých do nedávnych RKŠ o PAH. Pacienti s terminálnou PAH sa vo väčšine špecializovaných centier liečia i. v. dobutamínom (116). Výsledkom tejto liečby je často klinické zlepšenie, ktoré môže pretrvávajúť rozličný čas, rovnako ako pri pokročilom ľavostrannom srdcovom zlyhaní.

*Indikačná trieda = IIb; úroveň dôkazu = C.*

**Blokátory kalciového kanála.** Dôkaz hypertrofie médií malých pľúcnych tepien so súčasťou redukcii PVR, ktorá sa dosiahne vazodilatačnými látkami, viedla pred mnohými rokmi Paula Wooda k tomu (34), aby vypracoval „vazokonstrikčnú“ hypotézu ako základ chápania patogenézy a patofyziológie IPAH. V súčasnosti je jasné, že klinicky významné zníženie tlaku v pľúcnici, spojené s dlhodobým klinickým prospechom, tradičnými vazodilatačiami, ako sú CaB, možno dosiahnuť len u menšej časti pacientov s IPAH.

Priaznivé klinické a prognostické účinky vysokých dávok CaB u vazoreaktívnych pacientov (definíciu pozitívnej akútnej vazoreaktívnej odpovede nájdete v časti o diagnostike a zhodnotení) s IPAH sa dokázali v unicentrických, nerandomizovaných, nekontrolovaných štúdiách (81, 79, 92, 117). V týchto štúdiách sa kontrolná skupina skladala z non-vazoreaktívnych pacientov, ktorí v porovnaní s vazoreaktívnymi osobami môžu mať horšiu prognózu „per se“ (92). Pre túto hypotézu však neexistuje jasný dôkaz. Bolo by pravdepodobne neetické nezačať liečbu vysokodávkovaným CaB u pacienta s konzistentným znížením tlaku v pľúcnici pri akútnom farmakologickom teste a u takýchto pacientov vykonať placebo kontrolovanú štúdiu (98).

CaB, ktoré sa v uvedených štúdiách používali najčastejšie, sú nifedipín a diltiazem. Výber sa môže uskutočniť na základe srdcovej frekvencie pacienta pri vstupnom vyšetrení (pri relatívnej bradykardii sa uprednostňuje nifedipín a pri relatívnej tachykardii diltiazem). Dávky týchto liečiv, ktoré sa ukázali účinné pri IPAH, sú pomerne vysoké (t. j. 120 – 240 mg nifedipínu/deň a 240 – 720 mg diltiazemu/deň) (79). U vazoreaktívnych pacientov sa odporúča začať redukovanými dávkami (t. j. pokus s 30 mg nifedipínu s pomalým uvoľňovaním dvakrát denne alebo 60 mg diltiazemu trikrát denne) a v nasledujúcich týždňoch ich opatrne a postupne zvyšovať až po najvyššie tolerované dávky. Limitujúcimi faktormi zvyšovania dávok sú obvykle systémová hypotenzia a periférne opuchy dolných končatín. V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť nežiaducich účinkov CaB znížiť pridaním digoxínu alebo diuretík (119). O účinnosti, tolerabilite a účinných dávkach novej generácie CaB, ako amlodipínu a felodipínu, nie sú žiadne správy.

Ako sme už uviedli (pozrite časť o diagnostike a zhodnotení), všeobecne sa kritériá pre pozitívnu akútnu vazoreaktívnu odpoveď splnia približne len v 10 – 15 % prípadov IPAH a iba v polovici z týchto prípadov bude klinická a hemodynamická odpoveď na CaB dlhodobo pretrvávajúca. Všeobecne sa akceptuje, že pokračovať v monoterapii CaB je odôvodnené len v týchto prípadoch.

Užitočnosť testov akútnej vazoreaktivity a dlhodobej liečby CaB u pacientov s PAH asociovanou s OST alebo vrodenými chybami srdca je v porovnaní s IPAH menej zreteľná (81, 86). Odborníci však navrhujú testovať akútnu vazoreaktivitu aj v týchto prípadoch, opatrne liečiť vazoreaktívnych responderov perorálnymi CaB a dôsledne ich sledovať so zameraním na účinnosť aj bezpečnosť takejto liečby.

Priaznivé účinky dlhodobého podávania vysokých dávok blokátorov vápnikového kanála sa dokázali aj u detí s IPAH (118).

*Indikačná trieda = I; úroveň dôkazu = C pre IPAH. Indikačná trieda = IIb; úroveň dôkazu = C pre iné stavy s PAH.*

## **Syntetický prostacyklín a analógy prostacyklínu**

Prostacyklín vytvárajú predominantne endotelové bunky. Indukuje mohutnú vazodilatáciu vo všetkých skúmaných ciev-

nych riečiskách. Táto látka je najsilnejším endogénnym inhibítorom agregácie trombocytov a zdá sa, že má aj cytoprotektívne a antiproliferatívne účinky (120). U pacientov s PAH sa na základe zníženia expresie syntázy prostacyklínu v pľúcnych tepnách a metabolitov prostacyklínu v moči zistila porucha regulácie metabolických ciest prostacyklínu (13). Hoci nie je jasné, či dysregulácia metabolizmu prostacyklínu zohráva kauzálnu úlohu, alebo je len dôsledkom pľúcnej hypertenzie, predstavuje presvedčivé zdôvodnenie terapeutického použitia prostacyklínu u pacientov s PAH. Klinické použitie „prostacyklínu“, t. j. epoprostenolu, bolo spočiatku založené na jeho pľúcnych vazodilatačných vlastnostiach, ktoré sa dokázali v krátkodobých štúdiách. Tento akútny účinok sa v súčasnosti využíva pri testovaní vazoreaktivity pľúcnej cirkulácie. Na druhej strane, aj u pacientov, u ktorých sa neprejaví akútna vazodilatačná odpoveď na epoprostenol, sa pri chronickej liečbe dokazuje klinické a hemodynamické zlepšenie (121). Dlhodobé i. v. podávanie epoprostenolu skutočne znižuje PVR pod hodnoty dosiahnuté v akútnych vazodilatačných testoch (84). Hypotézy, ktoré vysvetľujú tieto účinky, sú postavené na inhibičných účinkoch prostacyklínu na rast, remodeláciu a obliteráciu ciev, ktoré môžu uľahčiť čiastočnú úpravu alterovaných funkcií pľúcnej mikrocirkulácie. Presný mechanizmus účinku podávania prostacyklínu pri PAH je však neznámy a pravdepodobne je multifaktoriálny. Môže zahŕňať relaxáciu hladkých svalových buniek v cievach (akútne), inhibíciu agregácie trombocytov, normalizáciu porúch agregácie, disperziu agregátov trombocytov, zníženie poškodenia endotelových buniek, inhibíciu migrácie a proliferácie cievnych buniek uľahčujúcu reverznú remodeláciu pľúcnych cievnych zmien, zlepšenie pľúcneho klírensusu ET-1, priamy inotropný účinok, zvýšenú periférnu utilizáciu kyslíka v kostrových svaloch a zlepšenie záťažovej hemodynamiky (13).

Klinické využitie prostacyklínu u pacientov s PAH sa rozšírilo prostredníctvom syntézy stabilných analógov, ktoré majú sice rôzne farmakokinetické vlastnosti, ale ich farmakodynamické účinky sú kvalitatívne podobné. Skúsenosti v humánnej medicíne sa pôvodne získavali s epoprostenolom, ktorý je syntetickou soľou prostacyklínu.

**Epoprostenol.** Epoprostenol je k dispozícii ako stabilný, lyofilizovaný prípravok, ktorý treba rozpustiť s alkalickým pufrom (glycínom) a vytvorí tak roztok, ktorý možno aplikovať intravenózne. Epoprostenol má v krvnom obehú krátky polčas (3 – 5 min), rýchlo sa premieňa na stabilné rozpadové produkty alebo metabolity. Pri izbovej teplote je stabilný len osem hodín. Tieto vlastnosti vysvetľujú, prečo je potrebné podávať ho kontinuálnou i. v. infúziou infúznou pumpou (napríklad pumpa CADD®) a pomocou trvalého tunelizovaného katétra (Hickman). Epoprostenol sa uchováva v chlade pomocou chladiaceho obalu, ktorý umožňuje každodenné vymieňanie infúzie. Použitie podkožných katétrov s nádržkami a transkutánných ihliel (používaných pri intermitentnej liečbe) sa neodporúča.

**Tabuľka 12** Randomizované kontrolované štúdie s kontinuálnym intravenózne podávaným epoprostenolom u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou

Štúdia	IPAH (122) sklerodermiou (113)	IPAH (121)	PAH asociovaná so
Počet pacientov	23	81	111
Trvanie (mesiace)	2	3	3
Funkčná trieda NYHA (%)			
II	9	–	5
III	65	75	78
IV	26	25	17
Etiológia (%)*			
IPAH	100	100	–
OST	–	–	100
VSCH	–	–	–
HIV	–	–	–
Liečebný efekt			
zmena 6'TCH (m)	+ 45	+ 47	+ 94
hemodynamika	zlepšenie	zlepšenie	zlepšenie
klinické príhody (zlepšené prežívanie)	redukcia	redukcia	bez zmeny

PAH – pľúcna artériová hypertenzia, IPAH – idiopatická pľúcna artériová hypertenzia, OST – ochorenie spojivového tkaniva (PAH asociovaná so sklerodermiou), VSCH – vrodené srdcové chyby (vrodené systémovo-pľúcne skraty), 6'TCH – šesťminútový test chôdzou, \* v dôsledku zaokrúhlenia sa súčet % nemusí rovnať 100 %, 0,5 sa zaokrúhľilo na jednotky smerom nahor

Účinnosť kontinuálneho i. v. podávania epoprostenolu (syntetického prostacyklínu) sa testovala v troch nezaslepených kontrolovaných klinických štúdiách pri IPAH (121, 122) a pri PAH asociovej s ochoreniami spektra sklerodermie (113) a je zhrnutá v **tabuľke 12**. Epoprostenol pri oboch klinických stavoch zlepšuje symptómy, zvyšuje záťažovú kapacitu a zlepšuje hemodynamiku a je jediným liekom, ktorý podľa RKŠ dokázateľne zlepšuje prežívanie pacientov s IPAH.

Nedávno boli publikované dve veľké skupiny pacientov s IPAH liečených epoprostenolom (78, 87). Výsledky ukázali, že trojročné prežívanie bolo približne 65 % a záviselo od závažnosti postihnutia pri vstupnom vyšetrení, rovnako ako od trojmesačnej odpovede na liečbu. Autori odporúčajú, aby sa v podskupine pacientov, ktorí ostávajú vo funkčnej triede NYHA III alebo IV alebo u tých pacientov, ktorí po troch mesiacoch liečby epoprostenolom nedosiahli významné zvýšenie tolerancie záťaže a hemodynamické zlepšenie alebo obidva tieto ukazovatele súčasne, zvažila transplantáciu pľúc.

Dlhodobá liečba epoprostenolom sa začína dávkami v rozpätí 2 až 4 ng/kg/min a zvyšuje sa tempom, ktoré limitujú nežiaduce účinky (začervenanie tváre, bolesť hlavy, hnačka, bolesti dolných končatín). Cieľová dávka sa v prvých dvoch až štyroch týždňoch obvykle pohybuje okolo 10 – 15 ng/kg/min. Dávka sa má periodicky zvyšovať, aby sa dosiahol maximálny účinok a výsledky sa udržali, pretože je možný vznik tolerancie na liek. Optimálna dávka sa u jednotlivých pacientov odlišuje a vo väčšine prípadov sa pohybuje medzi 20 až 40 ng/kg/min. Súčasná stratégia zvyšovania dávky je v jednotlivých centrách rozdielna. V dvoch nedávno publikovaných veľkých súboroch pacientov liečených epoprostenolom (77, 87) bola priemerná dávka  $21 \pm 7$ , respektíve  $27 \pm 8$  ng/kg/min.

Nežiaduce účinky chronickej liečby epoprostenolom sú bežné. Patria medzi ne začervenanie tváre, bolesti v oblasti čeluste, hnačka, bolesť hlavy, bolesť chrbta, bolesti chodidiel a dolných končatín, kŕče v bruchu, nauzea a zriedkavo hypotenzia. Výskyt nežiaducich účinkov môže súvisieť s agresivitou iniciálneho zvyšovania dávky. Redukciu dávky si vyžaduje len stredná až vysoká intenzita nežiaducich prejavov. Pri zvyšovaní dávok sa môže objaviť rekurencia nežiaducich účinkov, zvyčajne sú však mierne a vymiznú spontánne bez úpravy dávky. V niektorých prípadoch bol popísaný ascites, ktorý možno pripísať zvýšenej permeabilite peritoneálnej blany navodenej epoprostenolom. Nežiaduce príhody súvisiace s podávacím systémom sú závažnejšie a vznikajú zásadne v súvislosti s poruchou činnosti pumpy, lokálnym zápalom v mieste zavedenia, obštrukciou katétra a sepsou. V dvoch veľkých súboroch (78, 87) bolo opísaných 0,14, respektíve 0,19 epizód sepsy na pacienta a rok a u 340 osôb sa vyskytlo osem (2,8 %) úmrtí v priamej súvislosti s katérovou infekciou. Vzniknúť môžu aj lokalizované infekcie, napríklad malé reakcie v oblasti vyvedenia systému, infekcie tunela a celulitída. Vzácne sa vyskytuje pneumotorax a hemotorax, ktoré vznikajú počas zavádzania katétra. Treba zabrániť prudkému prerušeniu infúzie epoprostenolu, pretože u niektorých pacientov to môže spôsobiť spätné zhoršenie PH so symptomatickou deterioráciou a dokonca smrť. Manažment pacientov s chronickou liečbou epoprostenolom si vyžaduje náročnú infraštruktúru, vrátane skúsených sestier a lekárov.

Napriek tomu, že RKŠ s epoprostenolom sa vykonali len pri IPAH a PAH asociovej so sklerodermiou, priaznivé výsledky sa pri nekontrolovaných podmienkach dokázali aj v iných podskupinách, napríklad pri IPAH u detí (118), pri systémovom lupus erythematosus (123) a iných OST (124), PAH asoci-

**Tabuľka 13** Randomizované kontrolované štúdie s novými analógmi prostacyklínu u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou

Štúdia	Treprostinil (130) (EU)	Beraprost (133) (USA)	Beraprost (74)	Iloprost (135)
Počet pacientov	469	130	116	203
Spôsob podávania	subkutánne	perorálne	perorálne	inhalačne
Trvanie (mesiace)	3	3	12	3
Funkčná trieda NYHA (%)				
II	11	49	53	–
III	82	51	47	59
IV	7	–	–	41
Etiológia (%) <sup>1,2</sup>				
IPAH	58	48	74	54
OST	19	7	10	17
VSCH	24	21	16	–
CHTEPH	–	–	–	28
HIV	–	7	–	–
P-PH	–	16	–	–
Liečebný efekt				
pVO <sub>2</sub> (% predikcie)	N/A	N/A	trend k vzostupu	N/A
zmena 6'TCH (m)	16 <sup>2</sup>	25	31 <sup>2,3</sup>	36
hemodynamika	zlepšenie	bez zmeny	bez zmeny	zlepšenie <sup>4</sup>
klinické príhody	redukcia	bez zmeny	redukcia <sup>4</sup>	redukcia

IPAH – idiopatická pľúcna artériová hypertenzia, OST – ochorenie spojivového tkaniva, VSCH – vrodené srdcové chyby (vrodené systémovo-pľúcne skraty), CHTEPH – chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia, P-PH – portopulmonálna hypertenzia, N/A – údaj nie je k dispozícii, pVO<sub>2</sub> – spotreba kyslíka na vrchole záťaže, 6'TCH – šesťminútový test chôdzou, <sup>1</sup> v dôsledku zaokrúhlenia sa súčet % nemusí rovnať 100 %, 0,5 sa zaokrúhlilo na jednotky smerom nahor, <sup>2</sup> priemerná zmena, <sup>3</sup> štatisticky významné po troch a šiestich mesiacoch, <sup>4</sup> v predinhaláčnom období sa zlepšila len pľúcna cievna rezistencia a v postinhaláčnom období sa pozorovalo konzistentnejšie zlepšenie iných parametrov

ovanej s korigovanými alebo nekorigovanými vrodenými chybami srdca so systémovo-pľúcny skratmi (124, 125), pri portopulmonálnej hypertenzii (124, 126), pri pľúcnej hypertenzii asociovanej s Gaucherovou chorobou (127) a infekciou HIV (128). Medzi skúsenými lekármi neexistuje konsenzus o účinnosti liečby epoprostenolom u pacientov s inoperabilnou CHTEPH, hoci niektoré pozitívne účinky sa dokázali (129).

V Európe epoprostenol nebol registrovaný centralizovaným postupom Európskej únie (EMA), na lokálnom základe ho však schválili v rôznych európskych krajinách na liečbu IPAH v triedach NYHA III a IV. V USA a Kanade epoprostenol schválil úradom Food and Drug Administration (FDA) na liečbu IPAH a PAH asociovanej s OST v triedach NYHA III a IV.

*Indikačná trieda = I; úroveň dôkazu = A pre IPAH a PAH asociovanú s OST.*

*Indikačná trieda = IIa; úroveň dôkazu = C pre iné stavy s PAH.*

S analógmi prostacyklínu sa uskutočnili štyri RKŠ. Zhrňa ich **tabuľka 13**.

**Treprostinil.** Treprostinil je tricyklický benzidínový analóg epoprostenolu s chemickou stabilitou, ktorá stačí na to, aby sa mohol podávať pri izbovej teplote vo fyziologickom roztoku. Tieto vlastnosti umožňujú podávanie tejto látky i. v. aj subkutánnym spôsobom. Subkutánna aplikácia treprostinilu sa môže uskutočniť mikroinfúznymi pumpami (pumpa Mini-Med®) a malými subkutánnymi katétromi podobnými katétrom na aplikáciu inzulínu u diabetikov. Takýmto spôsobom sa možno vyhnúť problémom

v súvislosti s trvalou venóznou linkou, napríklad infekciám. Starostlivosť o tieto systémy je oveľa jednoduchšia.

Účinky kontinuálneho subkutánneho podávania treprostinilu pri PAH sa skúmali v najväčšej celosvetovej RKŠ vykonanej pri tomto ochorení. Dokázalo sa zlepšenie záťažovej kapacity, hemodynamiky a redukcia klinických príhod (130). Najväčšie zlepšenie výkonnosti sa pozorovalo u pacientov, ktorí mali na začiatku sledovania závažnejšie postihnutie a u osôb, ktoré boli schopné tolerovať dávku v oblasti horného kvartilu (dávka > 13,8 ng/kg/min). S treprostinilom sa vykonala jedna predchádzajúca pilotná kontrolovaná štúdia u 26 pacientov s PAH. Dokázala trend k predĺženiu vzdialenosti pri šesťminútovom teste chôdzou a redukcii PVR (131).

Najčastejším nežiaducim účinkom treprostinilu bola bolesť v mieste infúzie, ktorá viedla k prerušeniu liečby u 8 % pacientov, ktorí užívali aktívnu látku a v ďalšej skupine pacientov k limitácii zvyšovania dávky. Celková mortalita predstavovala 3 %, medzi jednotlivými skupinami sa nepozoroval rozdiel. Predbežné výsledky poukázali na možnosť konverzie liečby pacientov z i. v. epoprostenolu na subkutánne podávaný treprostinil (132).

V roku 2002 americká FDA odsúhlasila použitie treprostinilu u pacientov s PAH v triedach NYHA II, III a IV.

*Indikačná trieda = IIa; úroveň dôkazu = B pre PAH.*

**Beraprost sodný** – Beraprost sodný je prvý chemicky stabilný analóg prostacyklínu účinný po perorálnom podaní. Na lačno sa rýchlo resorbuje, maximálna koncentrácia sa dosiah-



ne po 30 minútach a eliminačný polčas po podaní jednotlivej perorálnej dávky je 35 – 40 minút.

Beraprost, analóg prostacyklínu, účinný po perorálnom podaní, sa u pacientov s PAH hodnotil v dvoch RKŠ, v Európe (133) a USA (74) (**tabuľka 2**). V prvej štúdii sa liek podával perorálne štyrikrát denne v najvyššej tolerovanej dávke (medián dávky 80 µg štyrikrát denne). Zvýšenie záťažovej kapacity sa pozorovalo len u pacientov s IPAH po troch mesiacoch. V druhej randomizovanej štúdii, ktorá trvala 12 mesiacov, sa pozorovalo zlepšenie záťažovej kapacity po troch a šiestich mesiacoch, nie však neskôr. Pri dlhodobom pozorovaní nebolo opísané žiadne hemodynamické zlepšenie a výskyt klinických príhod sa znížil len po šiestich mesiacoch.

Beraprost sodný schválili pre IPAH v Japonsku a Južnej Kórei, zdá sa však, že jeho výskum v Európe a USA sa zastavil.

*Indikačná trieda = IIb; úroveň dôkazu = B pre IPAH.*

**Inhalačný iloprost.** Iloprost je chemicky stabilný analóg prostacyklínu, ktorý je k dispozícii na i. v., perorálne a aerosólové podanie. Inhalačná terapia PAH je atraktívnym konceptom, ktorý predpokladá teoretickú výhodu selektivity pre pľúcnu cirkuláciu. Vzhľadom na skutočnosť, že intraacínárne pľúcne tepny sú tesne obklopené alveolárnymi jednotkami, možno rozšíriť tieto cievy alveolárnou depozíciou vazodilancií. Na zabezpečenie alveolárnej depozície má však kritický význam dostatočne malý rozmer častíc aerosólu (priemer 3 – 5 µm).

Po jedinej inhalácii iloprostu sa pozoroval pokles stredného tlaku v a. pulmonalis o 10 – 20 %, ktorý pretrvával 45 – 60 min (134). Krátke trvanie účinku si vyžaduje časté inhalácie (6–až 12-krát denne), aby sa pri dlhodobom podávaní dosiahol pretrvávajúci účinok. Pri použití nebulizérov Jet trvá každá inhalácia asi 15 minút. Použitie alternatívnych prístrojov, napríklad ultrazvukových nebulizérov, možno čas inhalácie skrátiť na päť minút.

Inhalačný iloprost sa hodnotil v jednej RKŠ, v ktorej sa u pacientov s IPAH a CHTEPH denná repetitívna inhalácia iloprostu (6–9-krát jednotlivá inhalačná dávka 2,5 – 5 µg, medián 30 µg/deň) porovnávala s inhaláciou placeba (135) (**tabuľka 13**). Štúdia dokázala zvýšenie záťažovej kapacity a zlepšenie symptómov, PVR a klinických príhod len u pacientov s IPAH. Iloprost sa celkovo dobre toleroval: v skupine s iloprostom sa častejšie objavil kašeľ, flush a bolesť hlavy.

Publikovaná bola aj dlhodobá, nekontrolovaná štúdia u 25 pacientov s IPAH liečených inhalačným iloprostom aspoň počas jedného roka v dennej dávke 100 – 150 µg (136). Výsledky ukázali priemerné predĺženie vzdialenosti prejdenej pri šesťminútovom teste chôdzou o 85 m, zníženie stredného tlaku v a. pulmonalis o 7 mmHg a zvýšenie kardiálneho indexu o 0,6 l/min/m<sup>2</sup>. V malej štúdii u ôsmich pacientov s PH a pľúcnou fibrózou spôsobilo akútne inhalačné podanie iloprostu výraznú pľúcnu vazodilatáciu so zachovaním výmeny plynov a systémového krvného tlaku (137), čo poukazuje na jeho možnú užitočnosť v tejto špeciálnej podskupine pacientov.

Inhalačná liečba iloprostom bola v Európe schválená EMEA pre IPAH v triede NYHA III a v Austrálii a na Novom Zélande pre PAH a inoperabilnú CHTEPH v triede III a IV.

*Indikačná trieda = IIa; úroveň dôkazu = B pre IPAH.*

**Intravenózný iloprost.** V malej skupine pacientov s PAH a CHTEPH sa kontinuálne i. v. podávanie iloprostu ukázalo rovnako účinné ako epoprostenol (138, 139). Výhodou iloprostu je stabilita pri izbovej teplote a skutočnosť, že ho nie je potrebné rekonštituovať ani chladiť.

Kontinuálne i. v. podanie iloprostu schválili na Novom Zélande pre PAH v triedach NYHA III a IV.

*Indikačná trieda = IIa; úroveň dôkazu = C pre PAH.*

## **Antagonisty receptora pre endotelín-1 (ERA)**

Endotelín 1 (ET-1), peptid, ktorý primárne vytvárajú cievné endotelové bunky, sa charakterizuje ako mohutný vazokonstriktor a mitogén hladkého svalstva (14). ET-1 sa viaže na dva typy receptorov – ET<sub>A</sub> a ET<sub>B</sub>. Receptory ET<sub>A</sub> sa nachádzajú v hladkých svalových bunkách, kým ET<sub>B</sub> sú lokalizované na endotelových aj hladkých svalových bunkách. Aktivácia receptorov ET<sub>A</sub> a ET<sub>B</sub> na hladkých svalových bunkách sprostredkuje vazokonstrikčný a mitogénny účinok ET-1. Stimulácia endotelových receptorov ET<sub>B</sub> zvyšuje klírens ET-1, aktiváciu NO a uvoľnenie prostacyklínu.

Aktivácia systému ET-1 sa dokázala v plazme (140) aj v pľúcnych tkanivách pacientov s PAH (141). Hoci nie je jasné, či zvýšenie hladín ET-1 v plazme je príčinou, alebo následkom PH (140), výskum expresie tkanivového systému ET zdôrazňuje význam ET-1 v patogenéze PAH (14).

Jasný dôkaz aktivácie systému ET pri PAH poskytuje dobré zdôvodnenie na testovanie antagonistov ET-1 u pacientov s PAH. Najúčinnjším spôsobom antagonizácie systému ET-1 je využitie antagonistov receptorov pre ET-1, ktoré sú schopné zablokovať receptory ET<sub>A</sub>, alebo ET<sub>A</sub> a súčasne ET<sub>B</sub>.

V čase písania týchto odporúčaní boli k dispozícii výsledky troch RKŠ s antagonistami receptora pre endotelín 1 (**tabuľka 14**).

**Bosentan.** Bosentan je perorálne účinný duálny antagonist receptorov ET<sub>A</sub> a ET<sub>B</sub> a je prvou syntetizovanou molekulou tejto skupiny liekov (142). Bosentan sa pri PAH hodnotil v dvoch RKŠ, ktoré dokázali zlepšenie záťažovej kapacity, funkčnej triedy, hemodynamiky, echokardiografických a dopplerovských ukazovateľov a času po klinické zhoršenie (58, 143, 144). Vo väčšej štúdii BREATHE-1 boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 : 1 na užívanie placeba alebo 62,5 mg bosentanu dvakrát denne počas štyroch týždňov a následne 125 mg bosentanu dvakrát denne alebo 250 mg dvakrát denne počas ďalších aspoň 12 týždňov. Hoci obe dávkovania bosentanu priniesli významný liečebný efekt, zlepšenie, korigované vzhľadom na placebo, bolo výraznejšie v skupine užívajúcej 250 mg dvakrát denne než pri dávkovaní 125 mg dvakrát denne (liečebný efekt +54 m, respektíve +35 m pri 6<sup>o</sup>TCH). Na základe výsledkov

**Tabuľka 14** Randomizované kontrolované štúdie s antagonistami receptorov endotelínu 1 u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou

Štúdia	Bosentan (143) (pilotná)	Bosentan (144) (zásadná)	Sitaxsentan (75)
Počet pacientov	32	213	178
Spôsob podávania	perorálne	perorálne	perorálne
Trvanie (mesiace)	3	4	3
Primárny ukazovateľ	6'TCH	6'TCH	pVO <sub>2</sub>
Funkčná trieda NYHA (%)			
II	–	–	33
III	100	91	66
IV	–	9	1
Etiológia (%) <sup>1</sup>			
IPAH	85	70	53
OST	15	30	24
VSCH	–	–	24
HIV	–	–	–
Liečebný efekt			
pVO <sub>2</sub>	N/A	N/A	+ 3 % <sup>2</sup>
(% predikcie)			
6'TCH (m)	+ 76	+ 44	+ 34
hemodynamika	zlepšenie	N/A	zlepšenie
klinické príhody	redukcia	redukcia	redukcia <sup>3</sup>

IPAH – idiopatická pľúcna artériová hypertenzia, OST – ochorenie spojivového tkaniva, VSCH – vrodené chyby srdca (vrodené systémovo-pľúcne skraty), N/A – údaj nie je k dispozícii, pVO<sub>2</sub> – spotreba kyslíka na vrchole záťaže, 6'TCH – šesťminútový test chôdzou, <sup>1</sup> v dôsledku zaokrúhlenia sa súčet % nemusí rovnať 100 %, 0,5 sa zaokrúhľilo na jednotky smerom nahor, <sup>2</sup> len pri dávke 300 mg, <sup>3</sup> len pri dávke 100 mg

však nebolo možné formálne stanoviť súvislosť priaznivého účinku a dávky. Napriek tomu, že liečebný účinok bol u pacientov s IPAH aj PAH asociovanou so sklerodermiou podobný, u pacientov s IPAH bosentan prejdenu vzdialenosť oproti vstupnému vyšetreniu predĺžil (+46 m v bosentanovej skupine vs. –5 m v placebovej skupine), kým u pacientov so sklerodermiou zabraňoval jej skráteniu (+3 m v bosentanovej skupine vs. –40 m v placebovej skupine). U 10 % osôb sa pozoroval vzostup pečenej aminotransferáz. Závisel od dávky a po znížení dávky alebo prerušení podávania bol reverzibilný. Porucha funkcie pečene bola častejšia a závažnejšia v skupine užívajúcej dávku 250 mg a zníženie aktivity aminotransferáz sa pozorovalo vo všetkých prípadoch, v ktorých sa redukovala dávka bosentanu. Na základe týchto výsledkov sa odporúča cieľová dávka bosentanu 125 mg dvakrát denne. Najpravdepodobnejším mechanizmom zvýšenia tzv. hepatálnych enzýmov pri liečbe bosentanom je kompetícia bosentanu a jeho metabolitov s biliárnou exkréciou solí žľčových kyselín závislá od dávky. Jej výsledkom je retencia solí žľčových kyselín, ktoré môžu na hepatocyty pôsobiť cytotoxicky (145).

V nadstavbovej štúdií dostávalo bosentan 29 pacientov: pacienti vyšetrení po šiestich mesiacoch si udržali predĺženie prejdenej vzdialenosti a dlhodobé užívanie bosentanu (> 1 rok) bolo spojené so zlepšením hemodynamických parametrov a funkčnej triedy NYHA (146).

Perorálny bosentan sa nedávno odporúča ako prechodná liečba u pacientov s prejavmi závažných alebo neznesiteľných vedľajších účinkov pri prostanoïdovej liečbe, vrátane sepsy pri i. v. podávaní epoprostenolu (147).

U detí s PAH vo veku 4 až 17 rokov sa uskutočnila otvorená nekontrolovaná štúdia s jednou a viacerými dávkami (BRE-ATHE-3), zameraná na zhodnotenie farmakokinetiky, tolerability a bezpečnosti perorálneho bosentanu. V tejto predbežnej štúdií sa u 18 zaradených detí po 12 týždňoch liečby pozorovalo významné zlepšenie hemodynamiky, a to po liečbe bosentanom samotným, ako aj v jeho kombinácii s epoprostenolom (148).

Vzhľadom na možnosť vzostupu tzv. pečenej enzýmov FDA vyžaduje, aby sa kontroly pečenej testov u pacientov užívajúcich bosentan vykonávali aspoň raz za mesiac. EMEA rovnako odporúča monitorovanie pečenej funkčných testov v mesačných intervaloch. V súčasnosti sa tieto údaje zbierajú do programu uloženého na internete (TRAX). Pravidelne treba kontrolovať aj hemoglobín a hematokrit, pretože bosentan sa tiež môže dávať do súvislosti so vznikom anémie, ktorá obvykle býva ľahká. U pacientov liečených bosentanom sa vyskytla aj retencia tekutín a opuchy dolných končatín. Dôkladnú starostlivosť treba venovať aj použitiu vhodnej antikoncepcie u žien vo fertilnom veku pre potenciálne teratogénne účinky bosentanu. Bosentan môže navyše znižovať účinnosť hormonálnych antikoncepčných postupov, ktoré by sa preto nemali používať samotné. Existuje obava, že antagonisti endotelínu ako skupina môžu u muža spôsobovať atrofiu semenníkov a neplodnosť. Mladších mužov, ktorí uvažujú o splodení dieťaťa, treba o uvedenom riziku poučiť ešte pred začiatkom užívania týchto látok.

Bosentan bol schválený na liečbu pacientov s PAH vo funkčnej triede NYHA III a IV v USA a Kanade. V Európe ho

EMA schválila na liečbu pacientov v triede NYHA III so spresnením, že účinnosť sa dokázala len u pacientov s IPAHA a PAH asociovanou so sklerodermiou bez signifikantnej pľúcnej fibrózy.

*Indikačná trieda = I; úroveň dôkazu = A pre pacientov vo funkčnej triede NYHA III s IPAHA a PAH asociovanou so sklerodermiou bez významnej pľúcnej fibrózy.*

Indikačná trieda = IIa; úroveň dôkazu = B pre pacientov vo funkčnej triede NYHA IV s IPAHA a PAH asociovanou so sklerodermiou bez významnej pľúcnej fibrózy.

**Sitaxsentan.** Sitaxsentan, selektívny antagonist receptorov  $ET_A$ , účinný pri perorálnom podaní, sa skúmal u pacientov s PAH v jednej RKŠ so 178 pacientmi v triedach NYHA II, III a IV (75). Etiologicky išlo o IPAHA a PAH asociovanú s OST alebo vrodenými chybami srdca. Pacientov randomizovali v pomere 1 : 1 : 1 na užívanie placebo, 100 mg sitaxsentanu alebo 300 mg sitaxsentanu podávaného perorálne jedenkrát denne počas 12 týždňov. Štúdia dokázala zlepšenie záťažovej kapacity, hemodynamiky a redukciu klinických príhod (75). Výskyt abnormálnych tzv. pečenejových testov, ktoré sa vo všetkých prípadoch upravili, bol v skupine užívajúcej 100 mg 0 % a v skupine užívajúcej 300 mg 9,5 %. Ďalšia pilotná štúdia s touto látkou u 20 pacientov s PAH poskytla podobné výsledky (149).

Sitaxsentan môže zvyšovať INR (international normalized ratio) alebo protrombínový čas (PT) v dôsledku inhibície enzýmu CYP2C9 P450, základného pečenejového enzýmu zúčastňujúceho sa metabolizmu warfarínu. Túto interakciu možno vyriešiť znížením dávky warfarínu až po dosiahnutie požadovaného INR.

V súčasnosti prebieha druhá RKŠ so sitaxsentanom, ktorá má ďalej preskúmať účinnosť aj profil nežiaducich účinkov a umožniť jeho schválenie regulačnými orgánmi. Pre sitaxsentan sa neuvádza indikačná trieda, pretože v súčasnosti je dostupný len pre pacientov zaradených do RKŠ.

*Indikačná trieda = v súčasnosti neuvedená; úroveň dôkazu = B*

**Ambrisentan.** Ambrisentan, selektívny antagonist receptorov  $ET_A$ , účinný pri perorálnom podaní, sa doposiaľ skúmal u 64 pacientov s PAH v pilotnej zaslepanej štúdií porovnávajúcej rozličné dávkovanie. Predbežné výsledky ukazujú zlepšenie záťažovej kapacity a hemodynamiky, ktoré sa zdá byť podobné výsledkom pozorovaným pri iných ERA (150). V súčasnosti prebiehajú dve RKŠ s ambrisentanom, ktoré majú ďalej zhodnotiť účinnosť aj profil nežiaducich účinkov a umožniť schválenie regulačnými orgánmi. Pre ambrisentan sa neuvádza indikačná trieda, pretože v súčasnosti je dostupný len pre pacientov zaradených do RKŠ.

*Indikačná trieda = v súčasnosti neuvedená; úroveň dôkazu = C.*

### **Inhibítory fosfodiesterázy typu 5**

**Sildenafil.** Sildenafil je mohutný a selektívny inhibítor cGMP-fosfodiesterázy (PDE) typu 5, účinný pri perorálnom podaní. Farmakologický efekt sa dosahuje prostredníctvom zvý-

šenia intracelulárnej koncentrácie cGMP (151). Zvýšenie koncentrácie tohto nukleotidu pôsobí relaxačne a antiproliferatívne na vaskulárne hladké svalové bunky (152). PDE-5 je v pľúcnom riečiisku selektívne nadbytočná (153, 154) a génová expresia a aktivita PDE-5 sa pri chronickej PH zvyšuje (155, 156). To naznačuje, že sildenafil by mohol preferenčne pôsobiť na pľúcnu vaskulatúru.

Na priaznivý účinok perorálne účinného inhibítora fosfodiesterázy typu 5 sildenafilu pri PAH, (157 – 159) CHTEPH (160) a PH asociovanej s pľúcnou fibrózou (161) poukázalo množstvo nekontrolovaných štúdií. Ukazuje sa, že toto liečivo, dávkované v rozmedzí od 25 do 75 mg trikrát denne, zlepšuje kardiopulmonálnu hemodynamiku aj záťažovú kapacitu. Tieto štúdie zisťujú pomerne málo, a to nezávažných nežiaducich účinkov (napríklad bolesti hlavy, nazálnu kongesciu a poruchy videnia). Nedávno bola publikovaná RKŠ s prekríženým („cross-over“) dizajnom: sildenafil v dávke 25 – 100 mg trikrát denne, podávaný u 22 pacientov s PAH v triede NYHA II a III zlepšil príznaky po šiestich týždňoch, záťažovú kapacitu hodnotenú podľa Naughtonovho treadmillového protokolu (čas zaťaženia zo  $475 \pm 168$  s na konci placebovej fázy na  $686 \pm 224$  s na konci sildenafilovej fázy) a hemodynamiku (15). Koncom októbra 2004 na kongrese Amerického kolégia hrudných lekárov prezentovali výsledky zásadnej RKŠ u 278 pacientov s PAH v triedach NYHA II a III. Výsledky ukázali, že priemerný placebo korigovaný liečebný vplyv na výsledok 6<sup>th</sup>TCH bol približne 45 m pre dávky sildenafilu 20, 40 a 80 mg trikrát denne. Všetky dávky sildenafilu znížili po 12 týždňoch mPAP približne o 3 až 5 mmHg. V čase písania týchto odporúčaní sildenafil ešte nebol schválený žiadnym regulačným orgánom na liečbu PAH (162). V súčasnosti je liečbu sildenafilom potrebné zvážiť u pacientov s PAH, u ktorých iné liečebné postupy zlyhali, alebo ktorí nie sú kandidátmi iných, schválených typov liečby.

*Indikačná trieda = I; úroveň dôkazu = A.*

### **Kombinovaná liečba**

Kombinovaná liečba predstavuje príťažlivú možnosť ovplyvnenia viacerých patofyziologických mechanizmov, ktoré spolupôsobia pri PAH. Kombinovaná liečba sa môže uskutočňovať simultánnym začatím dvoch (alebo viacerých) liečebných postupov alebo pridaním druhého (alebo tretieho) terapeutického prostriedku k predchádzajúcej liečbe, ktorú možno považovať za neúčinnú. Ktorá z týchto dvoch stratégií znamená najlepšiu voľbu, je v súčasnosti nejasné.

Účinnosť a bezpečnosť súčasného začatia podávania bosentanu a epoprostenolu sa skúmala u 33 pacientov s PAH v triede NYHA III a IV. Boli randomizovaní do skupiny s podávaním epoprostenolu a placebo alebo skupiny s podávaním epoprostenolu a bosentanu (BREATHE-2). V oboch skupinách sa pozorovalo zlepšenie hemodynamiky, záťažovej kapacity a funkčnej triedy. Výsledky ukazujú, že v skupine s epoprostenolom a bosentanom sa prejavil trend k výraznejšiemu (hoci nie signifikantnému) zlepšeniu všetkých hemodynamických parametrov

(163). V skupine s kombinovanou liečbou sa však oproti skupine so samotným epoprostenolom pozoroval aj zvýšený výskyt nežiaducich účinkov.

Priebeha alebo plánuje sa aj ďalšia štúdia, ktorá preskúma účinky pridania sildenafilu u pacientov už liečených epoprostenolom.

U pacientov s PAH, ktorých stav napriek chronickej liečbe nonparenterálnymi prostanoïdmi progredoval, malo pridanie bosentanu (165) alebo sildenafilu (165) k prebiehajúcej liečbe v nekontrolovaných štúdiách priaznivé účinky na pľúcnu hemodynamiku a záťažovú kapacitu.

*Indikačná trieda = Ib; úroveň dôkazu = C.*

## Intervenčné postupy

**Balóniková atriálna septostómia.** Niekoľko experimentálnych (166) a klinických (167) pozorovaní naznačilo, že v podmienkach závažnej PH by mohol znamenať prínos interatriálny defekt. V skutočnosti by prítomnosť defektu predsieňového septa znamenala pravo-ľavý skrat, ktorým by sa zvýšil systémový výdaj. Ten by napriek poklesu systémovej artériovej saturácie kyslíkom spôsobil zvýšenie systémoveho transportu kyslíka. Navyše skrat na úrovni predsieni by umožnil dekompresiu pravej predsieni a pravej komory, čo by zlepšilo znaky a príznaky zlyhávania pravej komory.

Úloha balónikovej atriálnej septostómie v liečbe pacientov s PAH nie je jasná, pretože o jej účinnosti sú známe údaje len z malých sérií pacientov a kazuistik, čo spolu predstavuje približne 120 publikovaných prípadov (168, 169). Táto intervencia sa väčšinou vykonala u ťažko chorých pacientov ako paliatívne premostenie k transplantácii pľúc. To môže vysvetlovať aj mortalitu zákroku v rozsahu od 5 % do 15 %. Okrem symptomatického a hemodynamického zlepšenia sa dokázalo aj predĺženie prežívania v porovnaní s historickými kontrolnými súbormi (76). V súčasnosti sa balóniková atriálna septostómia indikuje v pokročilých prípadoch vo funkčnej triede NYHA III a IV s recidivujúcou synkopou alebo pravokomorovým zlyhaním pretrvávajúcim napriek vyčerpanej dostupnej medikamentóznej terapii. Septostómia sa používa buď ako paliatívne premostenie pri transplantácii pľúc, alebo ako jediná liečebná modalita, ak nie sú k dispozícii žiadne iné možnosti (169). Aby sa znížilo riziko výkonu, balóniková atriálna septostómia by sa mala uskutočňovať len na skúsených pracoviskách.

*Indikačná trieda = IIa; úroveň dôkazu = C.*

**Transplantácia pľúc.** Transplantácia pľúc alebo transplantácia srdca a pľúc pri PAH sa hodnotila len v prospektívnych nekontrolovaných štúdiách, pretože pri absencii alternatívnych terapeutických možností sa formálne RKŠ považujú za neeticke (169).

Trojročné a päťročné prežívanie po transplantácii pľúc a transplantácii srdca a pľúc predstavuje približne 55 %, respektíve 45 % (170).

Pri IPAH sa vykonáva transplantácia jedného aj dvoch pľúcnych krídel a pri Eisenmengerovom syndróme sa tieto operá-

cie kombinujú s korekciou srdcových chýb. Prežívanie príjemcov po transplantácii jedného a dvoch pľúcnych krídel pre PAH je podobné. Ak sú tieto možnosti technicky uskutočniteľné, obidve predstavujú prijateľnú voľbu pre väčšinu prípadov PAH. V súčasnosti však mnoho transplantčných centier uprednostňuje bilaterálnu transplantáciu pľúc, sčasti kvôli všeobecne nižšiemu výskytu pooperačných komplikácií. U pacientov s Eisenmengerovým syndrómom a pacientov s terminálnym srdcovým zlyháváním treba starostlivo zvážiť možnosť transplantácie srdca a pľúc. Pri niektorých komplexných chybách a v prípadoch defektov komorového septa sa pri transplantácii srdca a pľúc ukázalo lepšie prežívanie.

Transplantácia pľúc a kombinovaná transplantácia srdca a pľúc sú indikované u pacientov s PAH s pokročilými prejavmi v triede NYHA III a IV, ktoré nereagujú na dostupnú medikamentóznou liečbu. Rozhodovanie, týkajúce sa správneho načasovania zaradenia pacienta na zoznam čakateľov, komplikuje nepredvídateľnosť čakacej doby a nedostatok darcovských orgánov.

*Indikačná trieda = I; úroveň dôkazu = C.*

## Liečebný postup

Algoritmus liečby na základe indikačnej triedy a úrovne dôkazu odvodených z klinických štúdií uvádza **obrázok 3**.

Algoritmus sa vzťahuje výhradne na pacientov vo *funkčnej triede NYHA III alebo IV*, pretože práve takíto pacienti predstavujú prevažujúcu populáciu zaradenú do RKŠ.

Pre pacientov v triede NYHA I alebo II je k dispozícii veľa málo údajov a najvhodnejšiu stratégiu ešte treba určiť a prípadne validovať špecifickými štúdiami. V súčasnosti by sa pacienti v triede NYHA I a II mali liečiť bazálnymi prostriedkami a v prípade prítomnosti vazoreaktivity pomocou CaB. V prípadoch s viacerými priaznivými prognostickými indikátormi (pozri časť Zhodnotenie závažnosti) sa odporúča taktika starostlivého sledovania a vyčkávania alebo zaradenie pacienta do štúdie.

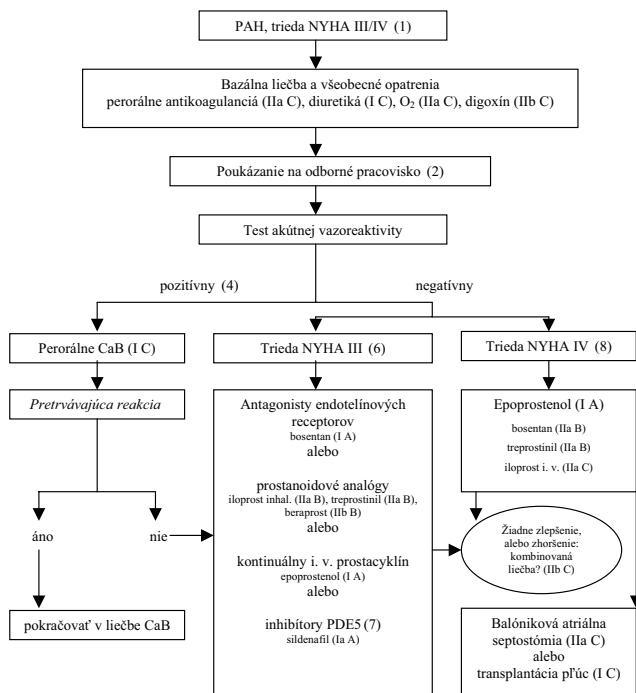
Rozličné spôsoby liečby sa posudzovali najmä *pre IPAH a PAH asociovanú so sklerodermiou alebo užívaním anorektík*. Na ostatné podskupiny PAH treba tieto odporúčania *extrapolovať opatrne (pozri časť o špeciálnych stavoch)*.

Odporúčaným iniciálnym prístupom po stanovení diagnózy PAH je prijať všeobecné opatrenia a začať bazálnu liečbu, ktorá zahŕňa perorálne antikoagulanciá (ak nie sú prítomné kontraindikácie), v prípade retencie tekutín diuretiká, suplementáciu kyslíka v prípade hypoxémie a digoxín pri refraktérnom pravostrannom srdcovom zlyhávaní alebo supraventrikulárnych arytmiách.

Vzhľadom na komplexnosť existujúcich doplnkových vyšetrení a liečebných možností sa dôrazne odporúča, aby pacienti s PAH poukazovali do špecializovaného centra.

Akútne vazoreaktívne testovanie by sa malo vykonať u všetkých pacientov s PAH, hoci z nich vykážu akútnu pozitívnu odpoveď a prospech z liečby vysokými dávkami CaB s najväčšou pravdepodobnosťou pacienti s IPAH a PAH asociovanou s anorektikami.





**Obrázok 3** Liečebný algoritmus založený na dôkazoch. (1) Algoritmus sa vzťahuje výhradne na pacientov vo funkčnej triede NYHA III alebo IV, pretože predstavujú najväčšiu populáciu zaradenú do kontrolovaných klinických štúdií. Pre triedu NYHA I alebo II je k dispozícii veľmi málo údajov. Navyše rozličné liečebné režimy sa posudzovali najmä u pacientov so sporadickou idiopatickou pľúcnou artériovou hypertenziou (IPAH) a PAH asociovanou s sklerodermiou alebo užívaním anorektík. Tieto odporúčania by sa mali extrapolovať na iné podskupiny PAH veľmi opatrne. (2) V dôsledku komplexnosti testov akútnej vazoreaktivity a dostupných terapeutických možností sa dôrazne odporúča zvážiť poukázanie pacienta s PAH do špecializovaného centra.

(3) Test akútnej vazoreaktivity by sa mal vykonať u všetkých pacientov s PAH napriek tomu, že vyššia incidencia pozitívnej reakcie sa dosiahne u pacientov s IPAH a PAH asociovanou s užívaním anorektík. (4) Pozitívna akútna reakcia na vazodilatáciu sa definuje ako pokles stredného tlaku v a. pulmonalis aspoň o 10 mm Hg na hodnotu 40 mm Hg alebo menej, a to so súčasným vzostupom alebo bez poklesu srdcového výdaja počas akútneho podávania NO, i. v. epoprostenolu alebo i. v. adenozinu. (5) Pretrvávajúca odpoveď na blokátory vápnikového kanála (CaB) sa definuje ako zotrúvanie pacienta vo funkčnej triede NYHA I alebo II s takmer normálnou hemodynamikou po niekoľkých mesiacoch liečby. (6) U pacientov vo funkčnej triede NYHA III môže terapia prvej línie obsahovať perorálny blokátor endotelínového receptora, chronicky podávaný i. v. epoprostenol alebo prostanoidové analógy. (7) V čase písania sildenafilu neboli schválené pre PAH žiadnym regulačným orgánom. (8) Väčšina odborníkov sa domnieva, že pacienti vo funkčnej triede NYHA IV v nestabilnom stave by mali byť liečení i. v. epoprostenolom (zlepšenie prežívania, celosvetové skúsenosti a rýchlosť účinku). Triedy A, B, C, sa uvádzajú podľa tabuľky 4 a 5.

CaB – blokátor vápnikového kanála; inh – inhalačne; i. v. – kontinuálne intravenózne; PDE – fosfodiesteráza; R – receptory

Vazoreaktívnych pacientov (podľa uvedenej definície) treba liečiť optimálne tolerovanými dávkami CaB; pretrvávajúce odpovede (definované ako funkčná trieda NYHA I alebo II s takmer normálnou hemodynamikou) treba potvrdiť po troch až šiestich mesiacoch liečby.

Osoby nereagujúce na akútny test vazoreaktivity, ktoré sú vo funkčnej triede I alebo II, by mali pokračovať v bazálnej terapii za starostlivého klinického sledovania.

U non-responderov na akútny test vazoreaktivity alebo responderov, ktorí ostávajú vo funkčnej triede NYHA III, by sa malo uvažovať o liečbe buď antagonistom endotelínových receptorov (ERA), alebo prostanoidom. V súčasnosti je jediným komerčne dostupným a schváleným ERA perorálne účinný duálny receptorový antagonista bosentan. Z prostanoidov sa subkutánne podáva treprostinil, schválený v USA; iloprost sa podáva vo forme aerosólu a je schválený v Európe a Austrálii a beraprost je schválený v Japonsku a Južnej Kórei. U pacientov vo funkčnej triede NYHA III nereagujúcich na iné prostanoidy alebo ERA možno využiť kontinuálnu i. v. aplikáciu epoprostenolu. Niektorí autori u pacientov v triede NYHA III stále používajú ako liek prvej voľby epoprostenol, a to vzhľadom na jeho dokázané priaznivé účinky na prežívanie.

Výber lieku závisí od rôznych faktorov, napríklad stavu schválenia, spôsobu podávania, profilu nežiaducich účinkov, želania pacienta a skúsenosti lekára.

Sildenafil, perorálne účinný inhibítor fosfodiesterázy typu 5, v súčasnosti nie je schválený na liečbu PAH žiadnym regulačným orgánom. Jeho použitie treba zvážiť u pacientov, u ktorých zlyhala iná schválená liečba alebo u ktorých sa o nej neuvažuje.

Úloha tohto lieku bude lepšie definovaná po zhodnotení údajov zo zásadných RKŠ regulačnými úradmi.

U pacientov s IPAH vo funkčnej triede NYHA IV sa môže uplatniť ako terapia prvej línie kontinuálny i. v. epoprostenol, schválený v USA a Európe, vzhľadom na jeho preukázaný priaznivý účinok na prežívanie v tejto podskupine.

Aj keď bosentan aj treprostinil sú schválené pre pacientov v triede IV, do klinických štúdií týchto látok zaradili len malý počet pacientov v triede IV. V súlade s tým väčšina odborníkov považuje tieto lieky za druhú líniu pre ťažko chorých pacientov. Hoci s i. v. podávaním iloprostu neprebehli žiadne RKŠ, tento analóg prostacyklínu schválili na Novom Zélande.

Kombinovanú liečbu (napríklad ERA + prostanoid) možno zvažovať u pacientov, ktorých stav sa po liečbe prostriedkami prvej línie nezlepšil alebo dokonca zhoršil, a to napriek tomu, že údaje pre túto špecifickú stratégiu sú v súčasnosti obmedzené a vo veľkej miere nekontrolované. Na implementáciu stále čakajú vhodné protokoly na časovanie a dávkovanie s cieľom obmedziť možné nežiaduce účinky tejto kombinácie.

Balóniková atriálna septostómia alebo transplantácia pľúc sa indikujú u refraktérnej PAH alebo v prípadoch, kedy je medikamentózna liečba nedostupná. Tieto zákroky by sa mali vykonávať len v skúsených centrách.

## Špeciálne stavy

### Plúcna artériová hypertenzia v pediatrii

**Incidenca.** U detí je vyššia prevalencia vrodených srdcových chýb než u dospelých. Stanoveniu tejto významnej príčiny PAH treba venovať veľkú pozornosť. Na rozdiel od toho prevalencia PAH asociovanej s OST, portálnou hypertenziou, infekciou HIV a liekmi alebo toxínmi u detí je oproti dospelým nižšia. Hoci perzistujúca PH novorodencov (PPHN) sa tiež zaraďuje k PAH, jej prirodzený priebeh a liečba sa značne odlišujú od priebehu a liečby iných foriem PAH. Preto sa o nej v ďalších častiach tohto textu nezmiňujeme. PPHN je zvyčajne prechodná (171, 172) a deti sa buď vyliečia bez následnej potreby chronickej liečby, alebo aj napriek maximálnym kardiopulmonálnym terapeutickým intervenciám umierajú v novorodeneckom období (173).

**Patogenéza.** Medzi deťmi a dospelými sa nedokázali žiadne zjavné rozdiely v mechanizmoch týkajúcich sa rozvoja PAH. PPHN však môže zahŕňať niektoré špecifické patofyziologické mechanizmy v dôsledku pretrvávania vlastností fetálneho pľúcneho cievného riečiska a otvoreného foramen ovale (174). U detí IPAH je navyše častejšie prítomná akútna vazoreaktivita, čo naznačuje, že v tejto podskupine by vazokonstrikcia mohla prevažovať nad fixovanými obštrukčnými cievnymi zmenami (79, 118).

**Klinický obraz a vyšetrenia.** Klinické, diagnostické a prognostické údaje o PAH sa zhromaždili predovšetkým u dospelých populácie a pre pediatrickú populáciu je často potrebné tieto informácie extrapolovať.

Na základe registra NIH bol vyslovený názor, že v prípade neliečeného ochorenia je mortalita u detí vyššia ako u dospelých. Tieto údaje sa však získali z malých počtov pediatrických prípadov, a to ešte predtým, než sa stali dostupnými mnohé zo súčasných prostriedkov medikamentózneho terapie. Teoreticky by bolo možné očakávať, že reakcia na liečbu by u detí mala byť lepšia, pretože vaskulatura pri raste dieťaťa stále podlieha remodelácii. Zdá sa, že novými medikamentóznymi terapeutickými prístupmi sa u detí s PAH skutočne dosahuje väčší úspech než u dospelých, no priebeh ochorenia je menej predvídateľný (175). Otázka, prečo by sa malo jedno dieťa správať odlišne od iného, keď majú rovnaký stupeň PAH, zostáva nezodpovedaná.

Napriek skutočnosti, že pre diagnostickú stratégiu sú k dispozícii len unicentrické publikované údaje, deti so závažnou PH podstupujú podobné diagnostické zhodnotenie, ako bolo opísané u dospelých (pozri vyššie) (176). Vyšetrenia zahŕňajú meranie kyslíkovej saturácie a krvných plynov v artériovej krvi, röntgenogram hrudníka, funkčné vyšetrenie pľúc a záťažový test, echokardiografiu, ventilačno-perfúznú scintigrafiu, CT hrudníka, ultrazvukové vyšetrenie brucha, sérologické vyšetrenia na OST, vyšetrenie na hyperkoagulačný stav a vyšetrenie HIV. Diagnózu treba potvrdiť pravostrannou srdcovou katetrizáciou.

Rovnako ako u dospelých so závažnou PAH, testovanie pľúcnej vazoreaktivity zahŕňa zhodnotenie akútnej odpovede na krátkočinkujúce vazodilatans, napríklad inhalačný NO, i. v. epoprostenol alebo i. v. adenozin. Cieľom je určiť, či v chronickej terapii majú miesto perorálne CaB. Výskyt akútnej vazoreaktivity je u detí vyšší než u dospelých, čo umožňuje pomocou CaB efektívne liečiť väčší podiel detí než dospelých (79, 118).

**Liečba.** Terapeutický algoritmus pre deti s PAH sa podobá algoritmu používanému u dospelých. Treba však uviesť niekoľko špeciálnych odlišností. Napríklad u detí, ktoré dobre zareagujú na určitý liečebný režim, je odpoveď na liečbu častokrát podstatne lepšia, než vidíme u dospelých pacientov. Na rozdiel od toho, ak na liečbu nezareagujú, ich prežívanie býva ďaleko horšie ako u dospelých so závažným ochorením.

Keďže deti s PAH majú oveľa reaktívnejšie pľúcne cievné riečisko než dospelí, každá respiračná infekcia, ktorá následkom alveolárnej hypoxie spôsobí ventilačno-perfúzný nepomer, môže v prípade, že sa agresívne nelieči, zapríčiniť katastrofickú príhodu. Odporúčame, aby deti s pneumóniou boli hospitalizované na začiatok antibiotickej liečby a aby sa im pri tepote vyššej než 38 °C podávali antipyretiká s cieľom minimalizovať dôsledky zvýšených metabolických nárokov.

Či je u detí s PAH účinná a bezpečná chronická antikoagulačná liečba, s nízkym pomerom rizika a prospechu, je ešte potrebné stanoviť. Súčasným stanoviskom odborníkov je však podávať antikoagulanciá deťom s pravostranným srdcovým zlyhaním.

Bezpečnosť a účinnosť CaB je založená na reakcii pacienta na akútne vazodilatačné testovanie a účinnosť tejto liečby u detí je podobná ako u dospelých. Použitie optimálne dávkovanie je obvykle tiež relatívne vysoké ako u dospelých (pozri vyššie) a deti tolerujú, a zdá sa, že aj vyžadujú vyššiu dávku na kilogram než dospelí.

Klinické indikácie chronickej i. v. liečby epoprostenolom u detí sú podobné ako u dospelých. Optimálna dávka epoprostenolu zostáva u detí aj dospelých neurčená. U detí je začiatková dávka 2 ng/kg/min, rovnako u dospelých, a dávka sa podľa potreby zvyšuje. Dávku treba zvyčajne pomerne rýchlo zvýšiť počas prvých mesiacov po začiatku liečby. Hoci priemerná dávka v jednom roku je u dospelého pacienta približne 20–40 ng/kg/min, priemerná dávka u detí, najmä malých, sa približuje k 50–80 ng/kg/min a „optimálna“ dávka sa u jednotlivých pacientov podstatne odlišuje.

Perorálny beraprost, inhalačný iloprost a subkutánne podávaný treprostnil sa pri liečbe detí s PAH podali s variabilnými úspechmi. V praxi môže byť ťažké podávať malým deťom inhalačný iloprost v účinných dávkach, aj keď spolupracujú. Subkutánne podávanie treprostnilu môže byť príliš bolestivé. Skúsenosti naznačujú, že rovnako ako pri i. v. epoprostenole potrebujú deti vyššiu dávku na kilogram než dospelí.

U detí s PAH vo veku 4–17 rokov prebehla otvorená nekontrolovaná štúdia s jedným a viacerými dávkovaniami (BRE-

ATHE-3), ktorej cieľom bolo zhodnotiť farmakokinetiku, znášanlivosť a bezpečnosť perorálneho bosentanu. V tejto predbežnej štúdií sa u 18 detí pozorovalo významné zlepšenie hemodynamiky po 12-týždňovej liečbe bosentanom, a to pri podávaní bosentanu samotného, ako aj v kombinácii s i. v. epoprostenolom.

Použitie inhibítorov fosfodiesterázy typu 5, napríklad sildenafilu, už bolo u detí opísané, avšak údaje sa obmedzujú na malé série prípadov (178).

### **Plúcna artériová hypertenzia asociovaná s Eisenmengerovým syndrómom**

*Incidenca.* Pozri diskusiu o Eisenmengerovom syndróme uvedenú v časti Klinická klasifikácia, ktorá sa týka vrodených systémovo-plúcnych skratov.

*Patogenéza.* Eisenmengerov syndróm sa definuje ako vrodená chyba srdca, ktorá spočiatku zapríčiňuje veľký ľavo-pravý skrat vyvolávajúci ťažkú pľúcnu cievnu chorobu a PAH. Jej dôsledkom je obrat smeru skratu (179). Vystavenie pľúcnej vaskulatúry zvýšenému prietoku aj tlaku krvi pri začiatočnom ľavo-pravom skrato môže vyústiť do pľúcnej cievnej obštrukčnej choroby. Keď sa PVR priblíži systémovej rezistencii alebo ju prekročí, skrat sa obráti.

*Klinický obraz a vyšetrenia.* Väčšina pacientov udáva zníženú toleranciu záťaže a námahovú dýchavicu, ale tieto príznaky môžu byť roky dobre kompenzované. Môže sa objaviť hemoptíza ako dôsledok ruptúry dilatovanej bronchiálnej tepny. Keďže pacienti so zníženou artériovou kyslíkovou saturáciou majú porušenú hemostázu, je prítomné zvýšené riziko krvácania, ale aj trombózy. V dôsledku paradoxnej embolizácie, žilovej trombózy mozgových ciev alebo intracerebrálneho krvácania môžu vzniknúť cievne mozgové príhody. Pacienti s týmto postihnutím sú navyše vystavení riziku vzniku abscesu mozgu. Pacienti s Eisenmengerovým syndrómom môžu mať synkopy v dôsledku nedostatočného srdcového výdaja, alebo zriedkavejšie, poruchy srdcového rytmu. Príznaky zlyhania srdca, ktoré bývajú až do prechodu choroby do pokročilého štádia neobvyklé, predznamenávajú zlú prognózu. Prežívanie pacientov s Eisenmengerovým syndrómom je lepšie než osôb s IPAHA alebo APAHA v porovnateľnej funkčnej triede. V súbore 100 pacientov, ktorí boli zaradení na zoznam čakateľov na transplantáciu, bolo aktuárske prežívanie pacientov s Eisenmengerovým syndrómom, ktorí nepodstúpili transplantáciu, po prvom roku 97 %, po dvoch rokoch 89 % a po troch rokoch 77 %. Zodpovedajúce prežívanie pacientov s IPAHA bolo 77 %, 69 % a 35 % (180).

*Liečba.* Uvádzané odporúčania pre liečbu pacientov s Eisenmengerovým syndrómom sú v rozhodujúcej miere založené na klinických skúsenostiach odborníkov, a nie na špecifických RKŠ (106, 181). U pacientov so strednými až závažnými prejavmi hyperviskozity (napríklad bolesťami hlavy a poruchami koncentrácie), ktoré sa obyčajne vyskytujú pri hodnote hematokritu > 65 %, by sa mala vykonať venepunkcia s izovolumickou náhradou objemu. U pacientov so žiadnymi

alebo ľahkými symptómami (bez zreteľa na hodnotu hematokritu) by sa vykonávať nemala. Príznaky sa obvykle zlepšia odberom jednej krvnej jednotky. Vždy je potrebné nahradiť rovnaký objem roztokom glukózy alebo fyziologickým roztokom (106). Venepunkcie by sa nemali uskutočňovať častejšie než dva až tri razy za rok, aby sa zabránilo deplécii zásob železa a tvorbe erytrocytov chudobných na železo, ktoré zvyšujú viskozitu krvi. V prípade prejavov pravostranného srdcového zlyhania možno použiť diuretiká.

Suplementácia kyslíka je kontroverzná (182). Mala by sa používať iba v prípadoch, v ktorých vyvoláva konzistentné zvýšenie artériovej saturácie kyslíka alebo zlepšuje klinický stav (plúcna reštrikčná zložka). V niektorých centrách sa pacientom s Eisenmengerovým syndrómom pri absencii kontraindikácií podáva, podobne ako iným osobám s PAH, antikoagulačná liečba. Iní autori odporúčajú nepoužiť túto liečbu, ktorá môže spôsobiť manifestáciu hemoragickej diatézy (183).

Žiaľ, pacienti s Eisenmengerovým syndrómom boli zaradení len do malého počtu štúdií hodnotiacich účinky nových medikamentózných režimov pri PAH (127, 130, 133). Jedným z dôvodov je prirodzený priebeh ochorenia. Napriek tomu, že prežívanie pacientov s neliečeným Eisenmengerovým syndrómom je významne horšie než u normálnej populácie, ochorenie vo väčšine prípadov progreduje veľmi pomaly, čo sťažuje RKŠ. Hoci prirodzený priebeh IPAHA a PAH asociovanej s vrodenými srdcovými chybami je značne rozdielny, podobnosť histopatologického obrazu naznačuje, že spoločný prístup k liečbe by mohol byť vhodný a účinný. Účinnosť nových liečebných postupov by však mala byť formálne testovaná, aby sa objasnil pomer prospechu a rizika.

Ukázalo sa, že u pacientov s Eisenmengerovým syndrómom má použitie i. v. epoprostenolu priaznivé účinky na hemodynamiku a záťažovú kapacitu (125) a efekt podkožne podávaného treprostínulu sa neodlišoval od pacientov s IPAHA (132). V súčasnosti prebieha RKŠ, ktorá je zameraná na zistenie účinku bosentanu u 65 pacientov s Eisenmengerovým syndrómom (BREATHE-5).

Možnosťou voľby pri liečbe pacientov s Eisenmengerovým syndrómom, u ktorých sa vyskytujú markery zlej prognózy (synkopa, refraktérne pravostranné srdcové zlyhanie, funkčná trieda NYHA III alebo IV alebo závažná hypoxia), je transplantácia pľúc s korekciou srdcovej chyby alebo kombinovaná transplantácia srdca a pľúc. Vzhľadom na pomerne obmedzený úspech transplantačnej liečby a dostatočne dlhé prežívanie pacientov liečených medikamentózne je nevyhnutná opatrná selekcia pacientov.

### **Portopulmonálna hypertenzia**

*Incidenca.* PAH je dobre známou komplikáciou chronických ochorení pečene (184, 185, 186). Hlavným určujúcim rizikovým faktorom rozvoja PH sa zdá byť predovšetkým portálna hypertenzia, nie samotné ochorenie pečene. Preto vznikla koncepcia porto-pulmonálnej hypertenzie (185). Prvý raz ju opísa-



li Mantz a Craige v roku 1951. Vzhľadom na značne zriedkavý výskyt portopulmonálnej hypertenzie sa dlhý čas viedla diskusia o tom, či ide o náhodnú koincidenciu, alebo kauzálny vzťah. Na to, že prítomnosť portálnej hypertenzie a rozvoj PAH nie sú náhodné, poukazuje niekoľko línií dôkazov (185, 187). Incidencia PAH u pacientov s portálnou hypertenziou je naozaj oveľa vyššia než odhadovaná incidencia IPAH v bežnej populácii. Veľká retrospektívna štúdia na základe pitevných nálezov ukázala, že PAH bola prítomná u 0,13 % všetkých neselektovaných pitvaných pacientov oproti 0,73 % pacientov s cirhózou a portálnou hypertenziou. Dve prospektívne hemodynamické štúdie dokázali, že u 2 % pacientov s cirhózou a portálnou hypertenziou sa vyskytla signifikantná PAH. Dve nedávne štúdie u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu pečene, zistili prevalenciu pľúcnej hypertenzie 4 %, respektíve 3,5 %. A napokon štúdia IPPHS potvrdila, že cirhóza je rizikovým faktorom PAH (188). Portálna hypertenzia nie je vzácnou príčinou PAH – podľa registra NIH je podiel pacientov s portopulmonálnou hypertenziou 8 %. Výskyt PH u pacientov s portálnou hypertenziou zvýšili chirurgické portosystémové skraty, keďže podľa údajov z retrospektívnej štúdie približne 65 % pacientov s PAH podstúpilo chirurgický zákrok s vytvorením skratu a 35 % pacientov zákrok nepodstúpilo (189). Tieto nálezy silno naznačujú, že rozvoj PAH u pacientov s portálnou hypertenziou skôr súvisí s rozvojom portosystémových skratov než so samotnou portálnou hypertenziou. Prítomnosť chronického parenchymového ochorenia pečene a jeho závažnosť nie sú asociované s rizikom PAH, keďže táto komplikácia sa môže vyskytnúť u pacientov s extrahepatálnou portálnou hypertenziou (189). Podobne ani stupeň portálnej hypertenzie, odhadnutý na základe hepatického venózneho tlakového gradientu a systémové hemodynamické zmeny nie sú asociované s rozvojom PAH (184). Riziko rozvoja PAH by mohla zvýšiť len dĺžka trvania portálnej hypertenzie.

**Patogenéza.** Mechanizmus, ktorým portálna hypertenzia podporuje rozvoj PAH, ostáva neznámy (185). Prítomnosť portosystémových skratov by mohla umožniť vazokonstrikčným a vazoproliferatívnym látkam, ktoré sa za normálnych okolností deaktivujú a vylučujú v pečeni, preniknúť do pľúcneho obehu. Jednou z takýchto látok by mohol byť sérotonín, ktorý sa vytvára v enterochromafinných bunkách tenkého čreva. Histopatologické nálezy pri portopulmonálnej hypertenzii nemožno odlíšiť od nálezov, ktoré sa bežne pozorujú pri IPAH (190).

**Klinický obraz a vyšetrenia.** Klinický obraz pacientov s portopulmonálnou hypertenziou môže byť totožný s obrazom IPAH, môže však obsahovať aj viaceré príznaky a znaky základného ochorenia (185).

Echokardiografický skrining zameraný na zistenie PH je spomedzi pacientov s ochorením pečene opodstatnený u symptomatických osôb alebo kandidátov na transplantáciu pečene. U všetkých pacientov so zvýšeným SPAP treba vykonať PSK s cieľom objasniť základné hemodynamické zmeny a definovať prognostické a terapeutické dôsledky.

Z hemodynamického hľadiska majú pacienti s portopulmonálnou hypertenziou v porovnaní s pacientmi s IPAH významne vyšší srdcový výdaj a signifikantne nižšiu systémovú cievnú rezistenciu a PVR (191). Na stanovenie diagnózy portálnej hypertenzie Swanovým-Ganzovým katétrom počas PSK je potrebné určiť gradient medzi voľným a okludovaným (zaklineným) tlakom vo v. hepatica, alebo hepatický venózný gradient, ktorý by mal presahovať 10 mm Hg (normálne < 5 mmHg) (67).

V retrospektívnej štúdii (185) sa pacienti s portopulmonálnou hypertenziou vyznačovali lepším prežívaním než pacienti s IPAH, hoci o tejto skutočnosti sa diskutuje (192).

**Liečba.** Liečba portopulmonálnej hypertenzie nie je dôkladne preskúmaná a môže byť náročná. Podľa potreby treba suplementovať kyslík tak, aby sa artériová kyslíková saturácia udržiavala na hodnote > 90 %. Na kontrolu objemového preťaženia, edémov a ascitu treba využiť diuretiká. Antikoagulačná liečba v tejto populácii nebola podrobne skúmaná. Vyhnúť sa jej pravdepodobne treba u pacientov s porušenou funkciou pečene, nízkym počtom trombocytov a u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania z ezofágových varixov. V neprítomnosti výraznejšie zvýšeného srdcového výdaja a pomerne nízkej PVR by sa mala pacientom s ľahkou až strednou PH v katetrizačnom laboratóriu zhodnotiť akútna vazoreaktivita. Ak takíto pacienti priaznivo akútne reagujú na vazodilatanciu, treba zvážiť opatrné zaradenie CaB do liečby. Betablokáto, ktoré sa pri normálnych podmienkach používajú na liečbu portálnej hypertenzie a zníženie rizika krvácania z varixov, sa môžu v prípadoch asociovej PAH zle znášať pre ich negatívne inotropný účinok na myokard pravej komory.

Publikovaných bolo množstvo kazuistík a malých sérií prípadov, ktoré opisovali použitie i. v. epoprostenolu na liečbu portopulmonálnej hypertenzie (188, 193, 194). Zdá sa, akoby pacienti s portopulmonálnou hypertenziou reagovali na chronické podávanie epoprostenolu do istej miery podobným spôsobom ako pacienti s IPAH. Pri tejto liečbe sa však podľa publikovaných údajov vyskytla zvýšená incidencia ascitu a splenomegálie (195).

Signifikantná PAH môže podstatne zvýšiť riziko spojené s transplantáciou pečene. PAH je zvyčajne kontraindikáciou tohto výkonu, ak stredný PAP  $\geq$  35 mmHg alebo PVR je  $\geq$  250 dyn.s.cm<sup>-5</sup> (195). Občas sa agresívnou liečbou PAH vrátane epoprostenolu podarí znížiť mPAP a PVR, čím sa hraničný kandidát presunie do kategórie akceptovateľnosti (192). V prípadoch, kde sa predpokladá závažné postihnutie, ktoré vyžaduje multiorgánovú transplantáciu, napríklad kombinovanú transplantáciu pečene a (srdca a) pľúc, riziko sa považuje za veľmi vysoké (198).

Zdá sa, že u niektorých pacientov sa PAH po transplantácii pečene zlepšuje (199). Toto môže osobitne platiť pre tých pacientov, ktorí majú pred transplantáciou pomerne vysoký srdcový výdaj, ktorý sa po úspešnej transplantácii zníži. U iných pacientov sa môže PAH po dlhšom čase od transplantácie pečene zhoršiť. Po transplantácii pečene občas možno u pacienta ukončiť



liečbu i. v. epoprostenolom. Musí sa tak stať veľmi pozvoľna, za starostlivého sledovania.

Väčšina odborníkov by v tejto populácii pravdepodobne odporučila nepoužiť perorálneho antagonistu endotelínu, bosentanu, a to pre jeho potenciálnu hepatotoxicitu. Napríklad priaznivým výsledkom v malých sériách prípadov zo špecializovaných centier si stanovenie pomeru rizika a prospechu antagonistov endotelínových receptorov u pacientov s ochorením pečene vyžaduje starostlivé zhodnotenie na dlhodobom základe.

### **Plúcna artériová hypertenzia asociovaná s infekciou HIV**

*Incidenca.* PAH je vzácna, avšak dobre dokumentovaná komplikácia infekcie vírusom HIV. V literatúre sa publikovalo viac než 200 prípadov (19, 200, 201). V dôsledku dlhšieho prežívania a lepšej profylaxie oportúnnych infekcií sa v súčasnosti bežne zisťujú neinfekčné kardiovaskulárne manifestácie infekcie HIV, napríklad dilatčná kardiomyopatia, perikardiálny výpotok, nebaktériová trombotická endokarditída a akcelerovaná ateroskleróza a PAH (202). Vo veľkej case-control štúdií sa v skupine 3 349 pacientov infikovaných vírusom HIV počas 5,5-ročného sledovania pozorovala kumulatívna incidencia PH 0,57 %, ktorej výsledkom bola ročná incidencia 0,1 % (203).

*Patogenéza.* Mechanizmus rozvoja PAH nie je známy. Vzhľadom na neprítomnosť vírusovej DNA v pľúcnych endotelových bunkách (204, 206) existuje silné podozrenie na nepriamy účinok vírusu HIV prostredníctvom „druhých poslov“, napríklad cytokínov (204), rastových faktorov (204) alebo ET-1 (205). Túto hypotézu podporuje aj perivaskulárny nález zápalových buniek v prípadoch PAH asociovaných s infekciou HIV (207, 208). Keďže táto komplikácia postihuje len malý podiel pacientov infikovaných HIV, predpokladá sa aj podiel genetickej predispozície. Neprítomnosť zárodočnej mutácie génu pre BMPR2 v podskupine 30 skúmaných pacientov s PAH asociovanou s infekciou HIV naznačuje, že na vznik PAH majú vplyv aj iné faktory vnímavosti (209).

*Klinický obraz a vyšetrenia.* PAH asociovaná s HIV sa vyznačuje podobnými klinickými, hemodynamickými a histologickými nálezmi ako IPA. Nezdá sa, že by súvisela so spôsobom prenosu vírusu HIV alebo so stupňom imunopresie (210). Pacienti s infekciou HIV môžu byť často infikovaní vírusom hepatitídy B a C a môže sa u nich súčasne vyskytovať aj ochorenie pečene.

Echokardiografický skrining, zameraný na detekciu PH u pacientov s infekciou HIV, je potrebný u symptomatických pacientov. Nevyhnutné je dôsledne vylúčiť iné príčiny PH, napríklad postihnutie ľavých oddielov srdca, pľúcneho parenchýmu a pečene.

Vo všetkých prípadoch supponovanej PAH asociovaných s infekciou HIV sa odporúča PSK na potvrdenie diagnózy, stanovenie závažnosti a vylúčenie postihnutia ľavých oddielov srdca.

Mortalita pacientov s PAH asociovanou s infekciou HIV sa spája predovšetkým so samotnou PAH, až potom s inými kom-

plikáciami infekcie HIV (210). U týchto pacientov je PAH nezávislým prediktorom mortality (203).

*Liečba.* Terapeutické možnosti pre pacientov s PAH asociovanou s HIV sú v porovnaní s inými formami PAH menej dobre vymedzené. Perorálna antikoagulačná liečba je často kontraindikovaná pre častý výskyt trombocytopenie, problematickú compliance a možné interakcie medzi liekmi proti HIV a warfarínom.

Údaje o testovaní akútnej vazoreaktivity a dlhodobom priaznivom účinku CaB v tejto podskupine pacientov neboli publikované.

Jedna otvorená nekontrolovaná štúdia u šiestich pacientov s ťažkou PAH asociovanou s HIV (128) naznačuje, že kontinuálna i. v. liečba epoprostenolom by mohla zlepšovať funkčný stav a hemodynamiku až do 12 – 47 mesiacov. Transplantácia pľúc sa v tejto populácii neodporúča.

Úlohu vysokoúčinnnej antiretrovírusovej liečby v manažmente PAH asociovaných s infekciou HIV treba ešte stanoviť. U pacientov liečených inhibítormi nukleozidovej reverznej transkriptázy sa pozoroval jej priaznivý vplyv na pľúcnu hemodynamiku (203). Nedávno bola publikovaná jedna kazuistika popisujúca dlhodobé hemodynamické zlepšenie pomocou tejto liečby bez použitia akejkoľvek ďalšej vazodilatačnej látky (211). A napokon, univariačná analýza veľkého súboru 82 pacientov (209) z jedného centra naznačila, že so zlepšením prežívania sa spájali počet lymfocytov CD4 ( $> 212/\text{mm}^3$ ), kombinovaná antiretrovírusová terapia a podávanie infúzie epoprostenolu. Pri multivariačnej analýze bol nezávislým prediktorom prežívania len počet lymfocytov CD4, pravdepodobne preto, že kombinovaná antiretrovírusová terapia a infúzne podávanie epoprostenolu mali v tejto štúdiíovej populácii silný vzťah.

Nedávno sa dokázali priaznivé klinické a hemodynamické výsledky pri použití bosentanu v súbore 16 pacientov s PAH asociovanou s infekciou HIV (212).

Na záver možno zhrnúť, že na základe údajov z nekontrolovaných štúdií môžu pacienti s ťažkou PAH asociovanou s infekciou HIV priaznivo zareagovať na kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, epoprostenol a pravdepodobne aj bosentan. Epoprostenol, ako aj antagonisty endotelínového receptora a inhibítory PDE typu 5, je však v tejto populácii ešte potrebné podrobiť zhodnoteniu v kontrolovaných randomizovaných štúdiách (213).

### **Plúcna artériová hypertenzia asociovaná s ochoreniami spojivového tkaniva**

*Incidenca.* PAH je dobre známou komplikáciou OST, napríklad systémovej sklerózy (214), systémoveho lupus erythematosus (215), zmiešanej choroby spojivového tkaniva (216) a v menšej miere reumatoidnej artritídy, dermatomyozitídy a primárneho Sjögrenovho syndrómu (217). U týchto pacientov sa PAH môže vyvinúť v súvislosti s intersticiálnou fibrózou, alebo ako dôsledok priameho proliferatívneho postihnutia ciev

pri absencii významného poškodenia parenchýmu alebo chronickej hypoxie. Navyše v dôsledku postihnutia ľavých oddielov srdca môže byť prítomná pľúcna venózna hypertenzia. Nevyhnutne treba určiť, ktorý mechanizmus sa uplatňuje, pretože liečba sa môže pri jednotlivých procesoch pomerne odlišovať.

Vzhľadom na nedostatok konzistentných epidemiologických údajov je odhad prevalencie PAH u pacientov s OST ťažký. Odhadovaná prevalencia PAH u týchto pacientov je veľmi variabilná a závisí od definície PAH, metódy, ktorá sa použije na meranie tlaku v a. pulmonalis a potenciálneho skreslenia týkajúceho sa študovanej populácie (4).

Systémová skleróza, najmä vo svojom zriedkavom variante, v minulosti nazývanom syndróm CREST (kalcinóza, Raynaudova choroba, dysmotilita pažeráka, sklerodaktília a teleangiektázia) predstavuje hlavné OST asociovanú s PAH. Nedávno ukončená registrová štúdia PH so 722 pacientmi so systémovou sklerózou uvádza prevalenciu asi 12 % (214). V ďalšom súbore 930 pacientov so systémovou sklerózou bola kumulatívna incidencia PH 13 % (49). Podľa populačného prístupu predstavovala prevalencia PH u 3 778 pacientov 2,6 % (218). V registri NIH bolo z 236 prípadov nevysvetlenej PAH 18 (8 %) asociovaných s OST (48). V niekoľkých centrách pre PAH je ťažká PAH u viac než 10 % pacientov asociovaná s OST, najčastejšie s variantom sklerodermie CREST.

*Patogenéza.* Histopatologické zmeny pri PAH asociovanej s OST všeobecne nemožno odlíšiť od zmien pri klasickej IPAH. U týchto pacientov bolo navyše opísané celé spektrum pľúcnej vaskulárnej patológie, vrátane postihnutia PVOCH a PKH. Patofyziologické mechanizmy vedúce k PAH u pacientov s ochoreniami spojivového tkaniva zostávajú neznáme. Hypotetickú úlohu by mohli zohrávať pľúcne vazospazmy, tzv. pľúcne Raynaudove fenomény. Prítomnosť antinukleárných protilátok, reumatoidného faktora, imunoglobulínu G a depozitov fragmentov komplementu v stene pľúcnych ciev svedčia pre úlohu imunologického mechanizmu.

*Klinický obraz a vyšetrenia.* Na rozdiel od IPAH sú pacienti s PAH asociovanou s OST najmä ženy staršieho veku. Majú významne znížený srdcový výdaj a vyznačujú sa trendom ku kratšiemu prežívaniu. Podľa registra Veľkej Británie bol priemerný čas medzi stanovením diagnózy systémovej sklerózy a PAH 14 rokov a ochorenie sa obvykle zistilo vo vyššom strednom veku (priemerný vek 66 rokov).

Príznaky a klinická manifestácia sú veľmi podobné IPAH a občas sa stane, že asociované ochorenie spojiva u pacientov sa stanoví až imunologickými skriningovými testami. Vylúčiť alebo potvrdiť významnú fibrózu možno najmä pomocou HRCT. Potvrdilo sa, že mortalita tohto ochorenia je vyššia ako IPAH (ročná mortalita u pacientov s pokročilým ochorením je 40 %) a prognostické ukazovatele boli rovnaké ako pri IPAH (RAP, PAP a srdcový index).

Echokardiografické vyšetrenie asymptomatických pacientov so spektrom ochorení sklerodermie sa odporúča vykonať raz ročne (49) a pri iných OST len u symptomatických osôb.

Zdôvodnenie skriningu asymptomatických osôb je nejasné, pretože v tejto podskupine nemáme k dispozícii dôkazy o efektívnosti liečebných postupov. Včasná detekcia akéhokoľvek príznaku v súvislosti s PAH by si v každom prípade mala kedykoľvek vyžadovať úplné a dôkladné echokardiografické zhodnotenie u všetkých pacientov s OST.

Rovnako ako u iných foriem PAH, aj vo všetkých prípadoch supponovanej PAH asociovanej s OST sa odporúča vykonať pravostrannú srdcovú katetrizáciu s cieľom potvrdiť diagnózu, určiť závažnosť a vylúčiť postihnutie ľavých oddielov srdca.

*Liečba.* Liečba pacientov s PAH asociovanou s OST sa v porovnaní s IPAH javí oveľa komplexnejšia. Imunosupresívna liečba sa zdá byť účinná len u menšej časti pacientov, ktorí trpia najmä na iné ochorenia ako sklerodermiu.

Výskyt akútnej vazoreaktivity a dlhodobej priaznivej reakcie na liečbu CaB je v porovnaní s IPAH nižší. Pomer rizika a prospechu perorálnej antikoagulačnej liečby tiež nie je dobre preskúmaný.

Trojmesačná randomizovaná štúdia u pacientov trpiacich na spektrum ochorení sklerodermie dokázala zlepšenie záťažovej kapacity, symptómov a hemodynamiky pri kontinuálnej liečbe epoprostenolom (113). V tejto štúdii sa nepotvrdilo zlepšenie prežívania. Niektoré retrospektívne analýzy poukazujú na to, že vplyv i. v. epoprostenolu na prežívanie pacientov s IPAH sa zdá v porovnaní s pacientmi so sklerodermiou lepší (218, 220).

Kontinuálne subkutánne podávanie treprostínu sa hodnotilo v podskupine 90 pacientov s PAH a OST, vrátane systémoveho lupus erythematosus, difúznej sklerodermie, cirkumskriptnej sklerodermie a zmiešaného/prekrývajúceho sa syndrómu, ktorí boli zaradení do väčšej RKS zameranej na PAH.

Po 12 týždňoch sa ukázalo zlepšenie záťažovej kapacity, symptómov PAH a hemodynamiky. Medzi nežiaducimi účinkami sa vyskytovali bolestivosť v mieste infúzie a zvyčajné nežiaduce účinky súvisiace s prostaglandínmi (221).

Randomizovaná, dvojito zaslepená dvanásťtýždňová štúdia, ktorá obsahovala podskupinu 47 pacientov s OST, ukázala, že bosentan v tejto populácii signifikantne zlepšil záťažovú kapacitu v porovnaní s placebom. Hoci sa u pacientov s IPAH a pacientov s PAH asociovanou so sklerodermiou dosiahol podobný liečebný účinok, u pacientov s IPAH bosentan predĺžil vzdialenosť prejdenú pri 6<sup>th</sup> TCH oproti vstupnému vyšetreniu (+46 m s skupinou s bosentanom vs. -5 m v placebovej skupine), kým u pacientov so sklerodermiou zabráňoval skráteniu prejdených vzdialeností (+3 m v skupine s bosentanom vs. -40 m v placebovej skupine) (144).

Na záver možno zhrnúť, že reakcia na liečbu a dlhodobé prežívanie sa u pacientov s PAH asociovanou s OST zdajú horšie v porovnaní s pacientmi s IPAH.

## **Plúcna venookluzívna choroba a pľúcna kapilárna hemangiomatóza**

*Incidenca.* PVOCH aj PKH sú neobvyklé ochorenia, čoraz viac sa však stanovujú ako príčiny PAH (222). V literatúre

je opísaných takmer 200 prípadov PVOCH kombinovanej s PKH.

*Patogenéza.* Ako už bolo uvedené v častiach o klinickej klasifikácii a patologickej anatómii, PVOCH a PKH sa do istej miery podobajú. Platí to najmä vo vzťahu k zmenám pľúcneho parenchýmu, t. j. pľúcnej hemosideróze, intersticiálnemu edému a dilatácii lymfatických ciev, ale aj fibróze intímy pľúcnych artérií a hypertrofie médié (6).

Rovnako ako v prípade PAH, mimoriadne zaujímavé sú správy o familiárnom výskyte PVOCH a PKH (223). Navyše u pacienta s PVOCH sa dokázala mutácia génu pre BMPR2, asociovaného s familiárnou PAH a IPAHA (224). Tieto nálezy naznačujú, že PVOCH, PKH a PAH by mohli predstavovať zložky spektra jediného ochorenia.

*Klinický obraz a vyšetrenia.* Klinické prejavy u týchto pacientov často nemožno odlíšiť od prejavov IPAHA. Pri fyzikálnom vyšetrení sa však môžu zistiť nálezy, ktoré naznačujú inú diagnózu, než je IPAHA. Sú to napríklad paličkovité prsty a auskultačný nález rachôtok nad bázou pľúc. Série prípadov naznačujú, že PVOCH/PKH sa spája so závažnejšou hypoxémiou a redukciovou jednodychovou  $DL_{CO}$ , kým spirometrický nález a výsledky meraní pľúcnych objemov sú zvyčajne normálne. Častý nález signifikantného poklesu  $DL_{CO}$  možno vysvetliť chronickým intersticiálnym edémom v dôsledku pľúcnej venózneho obštrukcie. Hemodynamické parametre sú pri PVOCH/PKH a IPAHA podobné, hoci u niektorých pacientov hypoxémia nezodpovedá stupňu PAH a dysfunkcii pravej komory. Čo je zaujímavé, PWP je napriek účasti postkapilárnej zložky často normálny. Patologickoanatomické zmeny sa zvyčajne nachádzajú vo venulách, a to často bez postihnutia väčších žíl. Statický stĺpec krvi, ktorý vzniká počas merania PWP, nie je ovplyvnený postihnutím malých pľúcnych vén, pokiaľ je zachované spojenie s nepostihnutými väčšími pľúcnymi vénami, kde sa práve meria tlak v okludovanom artériovom segmente.

Pri diagnostike PVOCH/PKH môžu byť veľmi nápomocné rádiologické údaje (62, 225 – 227). Dôležité indicie naznačujúce diagnózu môže predstavovať prítomnosť Kerleyových línií B, pleurálny výpotok a škrvňité nerovnomernosti na štandardnej RTG snímke hrudníka. Charakteristické zmeny obsahujú aj tenké rezy na CT hrudníka. Najčastejšie opisovaným CT nálezom je škrvňitá centrilobulárna kresba s opacitami vzhľadu „mliečného skla“ (OMS), zhrubnuté septálne línie, pleurálny výpotok a mediastinálna lymfadenopatia. Tieto abnormality tesne korelujú s rozvojom pľúcneho edému pri i. v. infúzii epoprostenolu: OMS sa signifikantne častejšie zistili pri PVOCH/PKH než pri IPAHA ( $p = 0,003$ ). Pri PVOCH/PKH boli tieto opacity bohaté, s náhodným rozmiestnením. Dôležitá bola aj morfológia opacít. Centrilobulárna distribúcia (zle ohraničené centrilobulárne nodulárne opacity) sa častejšie pozorovala pri PVOCH/PKH ( $p = 0,03$ ). Na rozdiel od toho panlobulárna distribúcia (geografické oblasti atenuácie pľúc s relatívne dobre definovanými hranicami) sa pozorovala v oboch skupinách a nemala prediktívnu hodnotu. Subpleurálne septálne línie

( $p < 0,0001$ ) a lymfadenopatia ( $p < 0,0001$ ) sa tiež signifikantne častejšie vyskytovali pri PVOCH/PKH než pri IPAHA. Súčasný výskyt týchto troch nálezov bol špecifický pre prípady PH na podklade PVOCH (špecifická 100 %) so senzitivitou 66 %. Preto spojenie nálezov opacít vzhľadu mliečného skla (najmä s centrilobulárnou distribúciou), septálnych línií a lymfadenopatie na vstupnom CT u pacientov s prejavmi PAH pred liečbou svedčí pre PVOCH/PKH. V prítomnosti takýchto rádiologických abnormalít je potrebná zvýšená opatrnosť pred začatím liečby vazodilatanciami.

Medzi doplnkové vyšetrovacie metódy na diagnostiku PVOCH patria bronchoskopia s bronchoalveolárnou lavážou. V porovnaní s IPAHA sa PVOCH/PKH vyznačovala významnou bunkovosťou bronchoalveolárnej laváže. Podiel makrofágov, lymfocytov a neutrofilov bol však rovnaký. Keďže PVOCH/PKH postihuje postkapilárne cievky, obvyčajne sa spája s okultným alveolárnym krvácaním a makrofágmi obsahujúcimi hemosiderín. V nedávno analyzovaných súboroch pacientov bol podiel hemosiderínom naplnených makrofágov pri PVOCH vyšší než pri IPAHA ( $54 \pm 37\%$  versus  $3 \pm 6\%$ ,  $p = 0,0006$ ). Pri PVOCH bolo výrazne zvýšené Goldeho skóre ( $109 \pm 97$  vs.  $4 \pm 10$ ,  $p = 0,0004$ ) (228). Na záver možno zhrnúť, že kombinovaný dôkaz PAH, zvýšeného počtu hemosiderínom naplnených bronchoalveolárných makrofágov a intersticiálnych pľúcnych infiltrátov je veľmi suspektný z diagnózy PVOCH/PKH.

*Liečba.* Podľa novej klinickej klasifikácie sa PVOCH a PKH zaraďujú do kategórie s názvom PAH asociovaná s významným venóznym alebo kapilárnym postihnutím. Táto podskupina si pravdepodobne vyžaduje podobný manažment ako iné podskupiny PAH. Prognóza sa však zdá horšia, s rýchlejšou progresiou. Vazodilatanciami, najmä poprostenol, treba navyše používať s veľkou opatrnosťou pre vysoké riziko pľúcneho edému (229, 230). Publikované však boli správy o pretrvávajúcom klinickom zlepšení u jednotlivých pacientov liečených týmito prostriedkami. Údaje, ktoré sa týkajú použitia nových medikamentózných liečebných postupov pri terapii PVOCH/PKH, napríklad antagonistov endotelínových receptorov, nie sú známe. Eubovoľná medikamentózna liečba by sa u týchto pacientov mala vykonávať len v centrách s rozsiahlymi skúsenosťami v diagnostike a manažmente PAH a pacienti musia byť pred liečbou oboznámení s rizikom. Do úvahy prichádza atriaľna septostómia. Túto možnosť však limituje hypoxémia, ktorá je pri PVOCH/PKH častejšia než pri iných formách PAH. Jedinou kuratívou liečbou PVOCH/PKH je transplantácia pľúc. Rovnako ako v prípade IPAHA, správy o rekurencii ochorenia po transplantácii neboli publikované.

## Podakovanie

KPO by rada poďakovala recenzentom prvej verzie týchto Odporúčaní s názvom „Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre primárnu pľúcnu hypertenziu“, ktorými boli: Joern Carlsen, Dánsko; Sean Gaine, Írsko; Stefano Ghio, Ta-

---

liansko; Marc Humbert, Francúzsko; Irene Lang, Rakúsko;  
Patrizia Presbitero, Taliansko; Pietro Zonzin, Taliansko.

### Zoznam skratiek

6'TCH: šesťminútový test chôdzou  
APAH: pľúcna artériová hypertenzia asociovaná s riziko-  
vými faktormi alebo inými ochoreniami  
BMPR2: receptor 2 kostného morfo genetického proteínu  
CaB: kalciový blokátor  
cGMP: cyklický guanozínmonofosfát  
CT: počítačové tomografické vyšetrenie  
DL<sub>CO</sub>: difúzna kapacita pre oxid uhoľnatý  
EMEA: Európska agentúra pre hodnotenie medicínskych  
produktov  
ET-1: endotelín 1  
FDA: Food and Drug Administration  
FPAH: familiárna pľúcna artériová hypertenzia  
FVP: funkčné vyšetrenie pľúc  
HIV: vírus humánnej imunodeficiencie  
HRCT: vysokorozlišovacia počítačová tomografia  
IPAH: idiopatická pľúcna artériová hypertenzia  
IPCH: intersticiálna pľúcna choroba  
i.v.: intravenózne  
KFS: karbamylfosfátsyntáza  
KPZV: kardiopulmonálne záťažové testovanie

NO: oxid dusnatý  
NYHA: New York Heart Association  
OMS: opacity vzhľadu mliečného skla  
OST: ochorenie spojivového tkaniva  
PAH: pľúcna artériová hypertenzia  
PAP: tlak v a. pulmonalis  
PASP: systolický tlak v a. pulmonalis  
PDE: fosfodiesteráza  
PH: pľúcna hypertenzia  
PKH: pľúcna kapilárna hemangiomatóza  
PPH: primárna pľúcna hypertenzia  
PPHN: perzistujúca pľúcna hypertenzia novorodencov  
PSK: pravostranná srdcová katetrizácia  
PVOCH: pľúcna venookluzívna choroba  
PWP: tlak v pľúcnici v zaklinení (pulmonary wedge pres-  
sure)  
RAP: tlak v pravej predsieni  
RKŠ: randomizovaná klinická štúdia  
RVSP: systolický tlak v pravej komore  
TEE: transezofageálna echokardiografia  
TTE: transtorakálna echokardiografia  
TxA<sub>2</sub>: tromboxán A<sub>2</sub>  
V/Q: ventilačnoperfúzný  
WHO: Svetová zdravotnícka organizácia

---

*Poznámka redakcie:* Zoznam literatúry je v redakcii časopisu Kardiológia/  
Cardiology a na [www.cardiology.sk](http://www.cardiology.sk)