

---

# K o m e n t á r

## k Odporúčaniám Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie

---

Odporúčania pre diagnostiku a liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (ďalej Odporúčania) predstavujú prvý dokument tohto druhu v problematike pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH), ktorý vydala Európska kardiologická spoločnosť (Eur Heart J 2004;25:2243–2278). Českí autori Jansa a spol. publikovali len niekoľko mesiacov predtým dokument, ktorý poskytuje ucelený pohľad na manažment pacienta s PAH „Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní arteriální hypertenze v ČR“ (Cor Vasa 2004;46:K35–44), ktorý je vzhľadom na spoločný geografický región pre nás vysoko aktuálny.

Vytvorenie Odporúčaní jednoznačne podmienil nebývalý rozmach vedomostí o PAH v ostatných 10 rokoch a záujem o túto problematiku, výrazne rastúci po 2. svetovom sympóziu PAH v Eviáne v roku 1998. Významné zmeny sa udiali najmä v oblasti poznania genetického podkladu familiárnych foriem, ďalej v oblasti patogenézy a diagnostiky, čo otvorilo nové horizonty terapeutického ovplyvnenia a tak zásadným spôsobom mení liečebnú stratégiu. Dramaticky sa v súlade s rýchlym progresom v poznatkoch o PAH zmenili aj klasifikačné aspekty. Nastáva odklon od patofyziologickej alebo etiologickej klasifikácie. Prelom tvorí Eviánska klasifikácia pľúcnej hypertenzie (Evián, 1998), ktorá rešpektuje etiopatogenetické, klinické a terapeutické kritériá tak, aby umožnila štandardizovať diagnostiku, liečbu, koncipovať klinické štúdie a ďalší cieľený výskum patofyziologických mechanizmov v definovaných skupinách pacientov. Nastoluje päť základných kategórií pľúcnej hypertenzie (sú identické ako v **tabuľke 1** Odporúčaní) a zavádza pojem PAH (1. kategória). Revízia Eviánskej klasifikácie sa uskutočňuje už o päť rokov (Benátky, 2003) a etabluje sa dnes aktuálna tzv. Benátska klasifikácia (**tabuľka 1** Odporúčaní). Inováciu si vyžiadala predovšetkým potreba inkorporovať genetickú klasifikáciu, opustiť termín „primárna pľúcna hypertenzia“ a nahradiť ho termínom „idiopatická“, de novo do prvej kategórie zaradiť pomerne raritné choroby – pľúcnu venookluzívnu chorobu a pľúcnu kapilárnu hemangiomatózu. Klinické jednotky v každej kategórii majú obdobnú patogenézu, histologický nález, klinický obraz a liečbu.

Predkladané Odporúčania predstavujú komplexný materiál o problematike PAH, ktorý je založený na súčasných poznatkoch lekárskej vedy a na výsledkoch medicíny dôkazov. Deklaruje, že PAH je devastujúca progresívne prebiehajúca choroba, prevažne mladších vekových skupín, ktorá ak sa nelieči, má extrémne zlú prognózu a kvalitu života. Progresia pľúcnej hypertenzie a tlakového preťaženia pravej komory je rýchla až malígna a pacient zomiera pod obrazom zlyhania pravej komory.

V európskej populácii sa *prevalencia* PAH odhaduje na 60 – 80 na 1 milión obyvateľov (t. j. v SR asi 300 – 400 chorých). V súboroch pacientov s PAH tvorí približne 30 % idiopatická, respektíve familiárna forma, 20 % Eisenmengerov syndróm, 30 % PAH asociovaná s ochoreniami spojivového tkaniva (OST), ktorá má osobitne zlú prognózu. Spomedzi OST sa PAH najčastejšie vyskytuje pri systémovej skleróze (najmä pri zriedkavom variante nazývanom syndróm CREST), SLE, zmiešanej chorobe spojivového tkaniva, v malej miere pri reumatoidnej artritíde, dermatomyozitíde a primárnom Sjögrenovom syndróme. Výskyt PAH pri vrodených chybách srdca je determinovaný typom a veľkosťou skratu (**tabuľka 3** Odporúčaní). Prevažne ide o veľký skrat, najmä defekt komorového septa (DKS) alebo o komplexnú chybu. Pravdepodobnosť vývoja Eisenmengerovho syndrómu pri otvorenom ductus Botalli a pri DKS väčšom ako 1,5 cm je 50 % (z toho v 80 % v detstve), pri truncus arteriosus až 100 %, pričom pri malom DKS alebo pri defekte predsieňového septa len v malej skupine pacientov (3 – 6 % a z toho v 90 % v dospelosti). Ak PAH pri malých skratoch, respektíve po úspešnej korekcii skratu progreduje, jej príčina je nejasná – vrodená vnímavosť, či perzistujúca pľúcna hypertenzia novorodencov? *Detekcia* PAH je pre nešpecifické príznaky vo včasnom štádiu zložitá. Diagnóza sa často určí až s objavením sa znakov zlyhávania pravej komory, kedy je pľúcna hypertenzia už ťažká. Včasná *diagnostika* je jediným kľúčom k adekvátnej liečbe a teda k zlepšeniu prognózy. Vyhľadávanie sa zameriava na vysokorizikové skupiny (rodinná anamnéza PAH, vrodené chyby srdca, kolagenózy, choroby pečene – podrobne v **tabuľke 2** Odporúčaní). V Odporúčaníach je detailne prepracovaná diagnostická stratégia (schematicky na **obrázku 2** v Odporúčaníach). Kľúčovou a bežne dostupnou metódou v detekcii PAH, teda aj pri skriningu rizikových skupín je echokardiografia. Ďalšie zobrazovacie metódy, ako ventilačná a perfúzna scintigrafia pľúc, HRCT, špirálová CT, pľúcna angiografia a magnetická rezonancia, sa využívajú pri určení kategórie pľúcnej hypertenzie a typu PAH. Pravostrannou srdcovou katetrizáciou spolu s akútnym vazodilatačným testom pomocou krátko účinkujúcich pľúcnych vazodilatancií (**tabuľka 5** Odporúčaní) sa definitívne potvrdí typ pľúcnej hypertenzie, stanoví závažnosť PAH a hodnotí vazoreaktivita pľúcneho riečiska. Predstavuje vrchol diagnostickej pyramídy. Pri hodnotení klinickej závažnosti PAH, určení prognózy a manažmente liečby sú neodmysliteľnými funkčné testy – určenie záťažovej kapacity šesťminútovým testom chôdzou a ergospirometriou. U pacientov s OST, najmä s významnou artropatiou a pohybo-

vým obmedzením môže byť hodnotenie záťažovej kapacity problematické. Funkčné vyšetrenie pľúc zohráva kľúčovú úlohu pri odlíšení pľúcnej hypertenzie v dôsledku intersticiálneho pľúcneho procesu pri systémovej sklerodermii [stanovenie pomeru FVC (%) a DICO (%)], alebo v dôsledku venookluzívnej choroby (ťažká redukcia DICO).

Logickým pokračovaním úspešne zavŕšeného diagnostického procesu je *liečba*. Cieľom farmakoterapie popri ovplyvnení symptómov je predovšetkým zasiahnuť do troch bazálnych patofyziologických mechanizmov, uplatňujúcich sa pri vzniku a rozvoji PAH (vazokonstrikcia, proliferácia, prokoagulácia) a priaznivo ovplyvniť prognózu pacientov. V tejto oblasti sa v problematike PAH udial najväčší pokrok. Ešte v nedávnej minulosti sa liečba zakladala na perorálnych antikoagulanciách, kyslíku, diuretikách, ktoré neovplyňujú prognózu pacienta, a na vazodilatačnej liečbe blokátormi kalciových kanálov, ktorá u veľmi nízkeho počtu pacientov (asi 7 %) s pozitívnym vazodilatačným testom a s tlakom v pravej predsieni nižším ako 10 mmHg zlepšuje kvalitu a dĺžku života. Podávanie antikoagulačnej liečby vychádza z nálezov in situ trombóz a prokoagulačnej situácie u pacientov s PAH, ako aj z niekoľkých nerandomizovaných retrospektívnych štúdií. Pri indikácii je nevyhnutné zvážiť pomer rizika a benefitu, napríklad pri portopulmonálnej PAH. Túto tzv. *konvenčnú* liečbu v ostatných 5 – 10 rokoch postupne dopĺňajú a vytlačujú početné liekové skupiny (**tabuľka 10** Odporúčania) s viac alebo menej dokumentovaným priaznivým vplyvom na morbiditu a mortalitu. Označuje sa ako *nekonvenčná a špecifická* liečba. Založená je na výsledkoch medicíny dôkazov (Chest 2004;126:S1–92) a postulovaná 3. sympóziom WHO v Benátkach (JACC 2004;43(12):S1–98) a Odporúčaniami. Zahŕňa liečivá, ktoré zasahujú do vlastných patogenetických mechanizmov choroby. Ide o syntetický prostacyklín a jeho analógy (i. v. epoprostenol, s. c./i. v. treprostinil, inhalačný iloprost, p. o. beraprost), antagonistov endotelinových receptorov (p. o. bosentan), inhibítov fosfodiesterázy typu 5 (sildenafil). Kandidátmi na nekonvenčnú medikamentóznú liečbu prostanooidmi a bosentanom sú pacienti s PAH v III. a IV. funkčnej triede podľa NYHA, ak majú negatívny vazodilatačný test (podrobne **obrázok 3** Odporúčania). Tento druh liečby sa v súčasnosti už nepovažuje za premostenie k transplantácii pľúc, lebo

- zlepšuje hemodynamiku, teda aj funkčnú triedu podľa NYHA a kvalitu života
- predlžuje čas po klinické zhoršenie a čo je najdôležitejšie
- predlžuje život

Najdlhšie skúsenosti (prvýkrát podaný v roku 1984) sú so syntetickým prostacyklínom (epoprostenol), ktorý pre svoj krátky polčas vyžaduje kontinuálne podávanie prostredníctvom infúznej pumpy cez tunelizovaný permanentný i.v. katéter. Liečba epoprostenolom sa indikuje u chorých vo IV. funkčnej triede podľa NYHA, má bohaté výsledky medicíny dôkazov, limitáciou je technická náročnosť vyžadujúca spolupracujúceho pa-

cienta a riziko komplikácií (najmä infekcia, trombóza, rebound fenomén pri technickej poruche). Treprostimil je vzhľadom na chemickú stabilitu možné aplikovať pumpou subkutánne, takže odpadajú komplikácie i. v. katétra. Indikuje sa v III. a IV. triede podľa NYHA. Inhalačný iloprost s krátkym trvaním účinku a teda potrebou frekventných inhalácií sa indikuje v III. triede podľa NYHA, prípadne v kombinačnej liečbe IPAH. Duálny antagonist endotelinových receptorov bosentan je liekom prvej voľby v III. funkčnej triede podľa NYHA, indikovaný je aj v IV. triede. Recentne publikované údaje (až po zverejnení Odporúčaní) deklarujú zlepšenie prežívania pacientov s IPAH pri „first-line“ liečbe bosentanom (McLaughlin a spol., 2005), pozitívny vplyv na hemodynamiku pri Eisenmengerovom syndróme (Gatzoulis a spol., 2004). Ukončenie štúdií BREATHE-5 (Eisenmengerov syndróm), EARLY (PAH, II. funkčná trieda podľa NYHA) vnesie ďalšie svetlo do liečebného manažmentu PAH. Veľa nezodpovedaných otázok je v súvislosti s kombinačnou liečbou chorých, zhoršujúcich sa pri chronickej liečbe (Hoepfer a Dinh-Xuan, 2004). Výsledkov medicíny dôkazov (BREATHE-2: epoprostenol + bosentan) je málo, štúdie prebiehajú, respektíve sa plánujú. Ďalším nádejným liečivom sa ukazuje inhibítov fosfodiesterázy typu 5, ktorý bude zrejme už v blízkej budúcnosti pri indikácii liečby PAH v sile 20 mg registrovaný. Registráciu zatiaľ nemajú ani selektívne antagonisty endotelinových receptorov (ambrisentan, sitaxsentan), s ktorými prebiehajú štúdie. Množstvo ukončených a prebiehajúcich klinických štúdií v nemalej populácii pacientov s PAH asociovanej s OST ukazuje, že bude možné doplniť liečebnú stratégiu založenú na klinickom obraze liečbou vyplývajúcou z medicíny dôkazov, t. j. využiť nekonvenčnú liečbu PAH. V tejto skupine pacientov, ktorá má vzhľadom na prežívanie ešte horšiu prognózu ako IPAH, dokázali prostanooidy (epoprostenol a treprostinil) a bosentan významne zlepšiť záťažovú kapacitu a oddialiť zhoršenie klinického stavu.

Dosah nekonvenčnej liečby pľúcnej hypertenzie siaha za horizont PAH, teda podľa klasifikácie za horizont prvej kategórie pľúcnej hypertenzie. Jednoznačné uplatnenie nachádza u pacientov s inoperabilným typom chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie (IV. typ CTEPH), pri ktorom je pľúcne riečiisko remodelované podobne ako pri PAH, respektíve sa indikuje ako premostenie k pľúcnej endarterektómii pri I. – III. type CTEPH. Publikované práce dokumentujú významné zlepšenie centrálnej hemodynamiky a záťažovej kapacity pri liečbe epoprostenolom, treprostinilom, beraprostom a sildenafilom. Ako účinné liečivo sa epoprostenol v recentnom písomníctve ďalej referuje pri ťažkej pľúcnej hypertenzii, ktorá perzistuje po nahradení mitrálnej chlopne pre stenózu, t. j. podľa klasifikácie pri druhej kategórii pľúcnej hypertenzie (Elliot a Palevsky, 2004).

Komentár k nekonvenčnej liečbe PAH je čisto v teoretickej úrovni, pretože podľa neoficiálnych informácií ju nedostáva žiaden pacient s pľúcnou hypertenziou na Slovensku. V našich podmienkach je z uvedených liečiv registrovaný len bosentan,

a to formou centrálnej registrácie v EU (**tabuľka 11** Odporúčaní), jeho kategorizácia sa očakáva na jeseň 2005. Žiaden z prostanoidov nie je na Slovensku registrovaný a ich podávanie sa viaže na individuálne schvaľovanie, a teda na mimoriadny dovoz. Závažnejším problémom ako dostupnosť je, že ide o tzv. finančne mimoriadne náročnú liečbu, ktorá sa rádo pohybuje od 140 000 Sk (bosentan) po takmer 400 000 Sk (epoprostenol) mesačne. Tieto fakty však nijako nemôžu meniť skutočnosť, že v súčasnosti existujú účinné látky pre liečbu PAH a podľa všeobecne platných európskych Odporúčaní, Doporučení pro diagnostiku a liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie v ČR sa odporúča podávať ich a tak táto finančne náročná nekonvenčná liečba PAH musí byť aj pre pacientov na Slovensku dostupná. V opačnom prípade pacienti bez liečby zomierajú za veľmi krátky čas, respektíve sa obracajú a budú sa obracať na zahraničné pracoviská.

Transplantácia pľúc ako liečebná metóda PAH nemôže mať z etických dôvodov výsledky medicíny dôkazov. Má svoj význam v prípadoch klinicky pokročilého, ale stabilizovaného ochorenia, ktoré je refraktérne na dostupné liečebné postupy. Problematike transplantácie pľúc sa na Slovensku venuje Klinika pneumológie a ftizeológie SZU (FNsP Bratislava, pracovisko Podunajské Biskupice). Na tomto pracovisku od roku 1998 v spolupráci s transplantáčnym centrom v AKH vo Viedni indikujú pacientov na transplantáciu pľúc, vykonáva sa tu potrebné predtransplantačné vyšetrenie, pacientov tu pravidelne kontrolujú v období na čakacej listine, ako aj po výkone. Samotná transplantácia sa realizuje vo Viedni. Doposiaľ transplantáciu pľúc podstúpilo 18 pacientov (štyria pre diagnózu IPAH, piati pre pľúcnu fibrózu, štyria pre cystickú fibrózu, štyria pre chronickú obštrukčnú chorobu pľúc s emfyzémom, jeden pre vaskulitídu), z toho štyria pacienti exitovali.

Diagnostika a liečba pacientov s PAH predstavuje úzko špecializovanú problematiku, ktorá sa vzhľadom na uvedenú incidenciu týka pomerne malého počtu pacientov. To sú dôvody pre ich sústredenie do špecializovaných centier, ktoré sú odborné a materiálne vybavené predovšetkým na diagnostiku, ale aj na komplexný manažment PAH. Ide o chorobu pľúcnych artérií, teda primárne kardiologickú problematiku, ktorá ale často vyžaduje interdisciplinárny prístup – úzku spoluprácu s pneumológom, reumatológom, dermatológom. V krajinách Európskej únie sú centrá pre diagnostiku a liečbu PAH v 63 % na kardiologických pracoviskách, respektíve internistických pracoviskách v starostlivosti kardiológov, v 21 % na pneumologických a v 16 % na reumatologických a dermatologických pracoviskách. V Českej republike sa o pacientov s PAH starajú kardiológovia (Centrum pro diagnostiku a výskum pľúcnej hypertenzie – II. interná klinika kardiologie a angiologie VFN a I. LF UK Praha a IKEM Praha).

Ak chceme držať krok s dobou, naliehavo vzniká potreba liečiť slovenských pacientov s PAH na úrovni súčasných poznatkov o PAH a úrovni dostupnej už aj u našich najbližších susedov s obdobným historickým vývojom (ČR, Poľsko) a potreba

sústrediť týchto pacientov do jedného či viacerých centier. Malo by to byť pracovisko, ktoré nielen disponuje materiálno-technickým vybavením pre diagnostiku PAH, ale aj rutinne používa metódy potrebné pre diagnostiku a má dostatočné skúsenosti predovšetkým s katetrizačným vyšetrením a testovaním pľúcnej vazoreaktivity a ktoré odborne garantuje manažment kardiovaskulárnych chorôb. Na Slovensku by tieto podmienky dokázali plniť tri pracoviská (SÚSCH Bratislava, SSÚSCH Banská Bystrica, VÚSCH Košice) v úzkej spolupráci s pneumológmi (FNsP Bratislava, pracovisko Podunajské Biskupice, ďalšie špecializované ústavy pľúcnych chorôb) a reumatológmi (VÚRCH Piešťany).

Aká je situácia v problematike PAH na Slovensku? Vzhľadom na predpokladanú prevalenciu je na Slovensku asi 300 – 400 chorých s PAH, z toho tretina až polovica symptomatických (II. – IV. funkčná trieda podľa NYHA). Od roku 1997 bolo v SÚSCH v Bratislave pre diagnózu idiopatická pľúcna hypertenzia (IPAH) hospitalizovaných 19 pacientov s priemerným vekom 35 rokov, v II. – IV. funkčnej triede podľa NYHA. Jeden pacient mal portopulmonálnu PAH. Na Klinike pneumológie a ftizeológie SZU v Bratislave je dodnes evidovaných a v spolupráci so SÚSCH v Bratislave vyšetrených 18 pacientov s diagnózou IPAH. Všetkých pacientov liečili konvenčnou liečbou, štyria pacienti podstúpili transplantáciu pľúc realizovanú vo Viedni. Pre IPAH od roku 2000 sledujú na Internej klinike FNsP v Martine štyroch pacientov, na Internom oddelení v Banskej Bystrici štyroch pacientov, vo VÚSCH v Košiciach jedného pacienta, v Špecializovanom ústave pľúcnych chorôb vo Vyšných Hágoch dvoch pacientov. Doposiaľ nie je na Slovensku evidovaný žiaden pacient s PAH v spojitosti s HIV alebo s užívaním anorektík. Obdobne len na konvenčnej a symptomatickej liečbe v SÚSCH v Bratislave aktuálne sledujú 33 pacientov s Eisenmengerovým syndrómom. Na transplantáciu boli doposiaľ indikovaní štyria, dvaja zomreli (jeden na čakacej listine, jeden bezprostredne po transplantácii), dvaja čakajú na výkon. U pacientov s PAH asociovanej s OST je bezpodmienečne nevyhnutná úzka spolupráca s reumatológom. Z databázy VÚRCH v Piešťanoch, kde je v evidencii 450 pacientov so systémovou sklerodermiou, je približne 30 – 40 pacientov s rôzne závažným stupňom pľúcnej hypertenzie. Túto formu PAH od roku 2000 v Špecializovanom ústave pľúcnych chorôb vo Vyšných Hágoch diagnostikovali deviatim pacientom (dvom pri SLE, siedmim pri sklerodermii), kde spomedzi raritnejších stavov ďalej evidujú dvoch pacientov s venookluzívnou chorobou, jedného s morbus Rendu-Osler a dvadsiatich s vaskulitídou pri Wegenerovej granulomatóze.

Uvedené počty pacientov sú hrubo orientačné. Vzhľadom na predpokladaný výskyt pľúcnej hypertenzie na Slovensku možno očakávať 100 – 150 pacientov s PAH vo funkčnej triede II. – IV. podľa NYHA. Orientačný odhad potreby nekonvenčnej liečby by mohol predstavovať približne 25 – 50 pacientov. Určitou paralelou by mohla byť situácia v Českej republike, kde v Centre pre výskum a liečbu PAH v Prahe bolo dodnes evidovaných

---

vaných 71 pacientov, z toho je 86 % v III. – IV. funkčnej triede podľa NYHA. Nekonenčnú liečbu teraz dostáva 30 pacientov (päťnásť epoprostenol, deväť treprostnil a šesť bosentan) (Jansa a spol., Lek Obz 2005;54(7–8), v tlači).

Podhodnotenie diagnózy PAH na Slovensku môže mať viaceré dôvody. Rezervy v prvej línii zdravotnej starostlivosti vidíme v zlepšení edukácie v tejto problematike tak, aby sa pri klinickom vyšetrení najmä vo včasnom štádiu pri nešpecifických príznakoch zvýšila detekcia týchto pacientov, naďalej v nedostatočnej sieti echokardiografického vybavenia. Z pohľadu rájónneho kardiológa odporúčame odoslať na vyššie pracovisko pacienta s vrcholovým gradientom regurgitácie na trikuspidálnej chlopni nad 40 mmHg, u ktorých sa vylúčila pľúcna postkapilárna (2. kategória podľa klasifikácie) a pľúcna hypertenzia pri hypoxémii (3. kategória). V prípade gradientu regurgitácie na trikuspidálnej chlopni pod 40 mmHg odoslať len, ak sa zaznamená echokardiografická a klinická progresia, ktorá vzbudzuje podozrenie na PAH.

Slovenská kardiologická spoločnosť predkladá slovenskej odbornej verejnosti kompletný preklad Odporúčaní. Ide o materiál, ktorý dáva komplexný obraz o patogenéze, diagnostike a liečbe PAH a ktorý je založený na súčasných poznatkoch lekárskej vedy. Predstavuje akýsi „návod na použitie“, ktorý však musí rešpektovať individuálny prístup pri každom pacientovi a ktorý bude treba značnou mierou modifikovať vzhľadom na naše domáce podmienky a možnosti. Veríme, že touto formou sa docieli zvýšená kvalita detekcie, kompletnej diagnostiky a adekvátnej liečby pacientov s PAH na Slovensku.

Autori komentára:

Doc. MUDr. Iveta Šimková, CSc.

Doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc.

h. Doc. MUDr. Marta Hájková, CSc.

MUDr. Peter Poprac, CSc.