

Pľúcna hypertenzia

Roman Beňačka

Lekárska fakulta UPJŠ

Základná charakteristika

Definícia: Pľúcna hypertenzia (PH) je etiopatogeneticky, symptomatologicky a prognosticky heterogénne ochorenie (resp. patologický nález, proces) s vysokým tlakom v pľúcnej cirkulácii

- Norma: stredný tlak v pľúcnici v pokoji je **< 20,7 mmHg**
- Hraničná forma PH (riziko): **21 – 24 mmHg**
- Finálna diagnóza len invazívne: stredný tlak v a. pulmonalis **≥ 25 mmHg** v pokoji počas pravostrannej katetrizácie srdca

Výskyt: častejšie sprievodný jav iných ochorení; zriedkavejšie ako primárna, malígne prebiehajúca choroba; významne limituje výkonnosť, kvalitu a dĺžku života.

Na Slovensku je diagnostikovaných k dnešnému dňu 130 pacientov.

- Tlak v pľúcnom riečisku stúpa so záťažou a s vekom, avšak pľúcna cievna rezistencia ostáva v norme
- Zvyšovaním plniaceho tlaku v ľavých oddieloch srdca (diastolická dysfunkcie vo vyššom veku alebo následkom väčšieho pľúcneho prietoku počas záťaže)

The Task Force Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2009; 30: 2493–2537.

Rizikové látky pre vznik pľúcnej hypertenzie.

Etiológia:

Multifaktoriálna

- **Genetický podklad** - v 60 % familiárnej formy PAH, v 25 % idiopatickej PAH, v 10 % ostatných foriem PAH,
 - AD s neúplnou penetráciou (mutácia génu pre receptor BMPR 2 (muskulárna hyperproliferácia; progresívna remodelácia pľúcnych artérií).
- **Exogénne činitele**
- **Ine ochorenia** - hyperkinetická cirkulácia, vaskulitída, infekcia HIV, anorektiká, pri CTEPH prekonaná nelyzovaná pľúcna embólia

Definitívne potvrdený vplyv

- aminorex, benflurex
- fenfluramín, dexfenfluramín
- toxický olej z repkového semena

Vysoko pravdepodobný vplyv

- amfetamíny, metamfetamíny
- L-tryptofán

Možný vplyv

- kokaín
- fenylpropanolamín
- chemoterapeutiká
- SSRI (selective serotoninine reuptake inhibitors)
- pergolid
- ľubovník bodkovaný

Nepravdepodobný vplyv

- orálna antikoncepcia
- estrogén
- fajčenie

Patofyziologická klasifikácia

Prekapilárna PH	Postkapilárna PH	Hyperkinetická PH
Hypoxická (chronická obštrukčná choroba pľúc, cystická fibróza, výšková hypoxia)	↑ ED tlak v ĽK (systolická, diastolická dysfunkcia ľavej komory, konst. perikarditída)	Vrodené ľavo-pravé skraty (defekt predsieňového/komorového septa, otvorený ductus Botalli)
Reštrikčná (intersticiálne pľúcne choroby, stavy po pľúcnej resekcii, pneumoniózy)	↑ tlak v ĽP (mitrálne chyby, trombus, tumor ľavej predsene, cor triatriatum)	Vysoký minútový srdcový výdaj (horúčka, hypertyreóza, anémia a i.)
Obštrukčná (pľúcna embólia, trombóza in situ, idiopatická pľúcna hypertenzia)	Obštrukcia/kompresia PV (mediastinálna fibróza, vrodené/získané zúženie pľúcnych ciev)	
▼	▼	▼
mPAP > 25 mm Hg PWP normálny PVR zvýšená Pľúcny prietok normálny/znížený	mPAP > 25 mm Hg PWP zvýšený PVR zvýšená Pľúcny prietok normálny/znížený	mPAP > 25 mm Hg PWP normálny PVR normálna Zvýšený pľúcny prietok
Hemodynamické parametre		

Vysvetl.: PH – pľúcna hypertenzia, ED – koncovo-diastolický tlak, ĽK – ľavá komora, ĽP – ľavá predsieň, PV – pľúcne vény, mPAP – stredný tlak v pľúcnej artérii, PWP – zaklinený tlak v pľúcnej artérii, PVR – pľúcna cievna rezistencia, W.j. – Woodové jednotky.

Klasifikácia pľúcnej hypertenzie (Dana Point 2008)

1. Pľúcna artériová hypertenzia (PAH)

- 1.1 Idiopatická PAH
- 1.2 Hereditárna
 - BMPR2 mutácie familiárne / izolované
 - ALK1 alebo mutácie endoglinu (HHT)
- 1.3 Indukovaná liekmi a toxínmi
- 1.4 Asociovaná s
 - 1.4.1 chorobami spojivového tkaniva
 - 1.4.2 HIV infekciou
 - 1.4.3 portálnou hypertenziou
 - 1.4.4 vrod. systémovo-pulmon. skratkami
 - 1.4.5 schizostomiázou
 - 1.4.6 chronickými hemolyt. anémiami
- 1.5 Perzistujúca PH novorodencov

2. Pľúcna hypertenzia spôsobená chorobami ľavého srdca

- 2.1 Systolická dysfunkcia
- 2.2 Diastolická dysfunkcia
- 2.3 Chlopňové chyby

3. Pľúcna hypertenzia s respiračnými chorobami/hypoxémiou

- 3.1 Chronická obštrukčná choroba pľúc
- 3.2 Intersticiálne pľúcne choroby
- 3.3 Iné pľúcne choroby so zmiešanou reštrikciou a obštrukciou
- 3.4 Obštrukčné spánkové apnoe
- 3.5 Vývojové abnormality
- 3.6 Chronická výšková hypoxia

4. Chron. tromboembol. pľúcna hypert. (CTEPH)

5. PH s nejasným/multifaktoriálnym mechanizmom vzniku

- 5.1 Hemat: myeloproliferácia splenektómia
- 5.2 Systémové choroby: sarkoidóza, histiocytóza X, vaskulitidy
- 5.3 Metab.ch: teaurizmózy, m. Gaucher,
- 5.4 Ostatné: tu obštrukcia, fibrotizujúca mediastinitida, CHRI

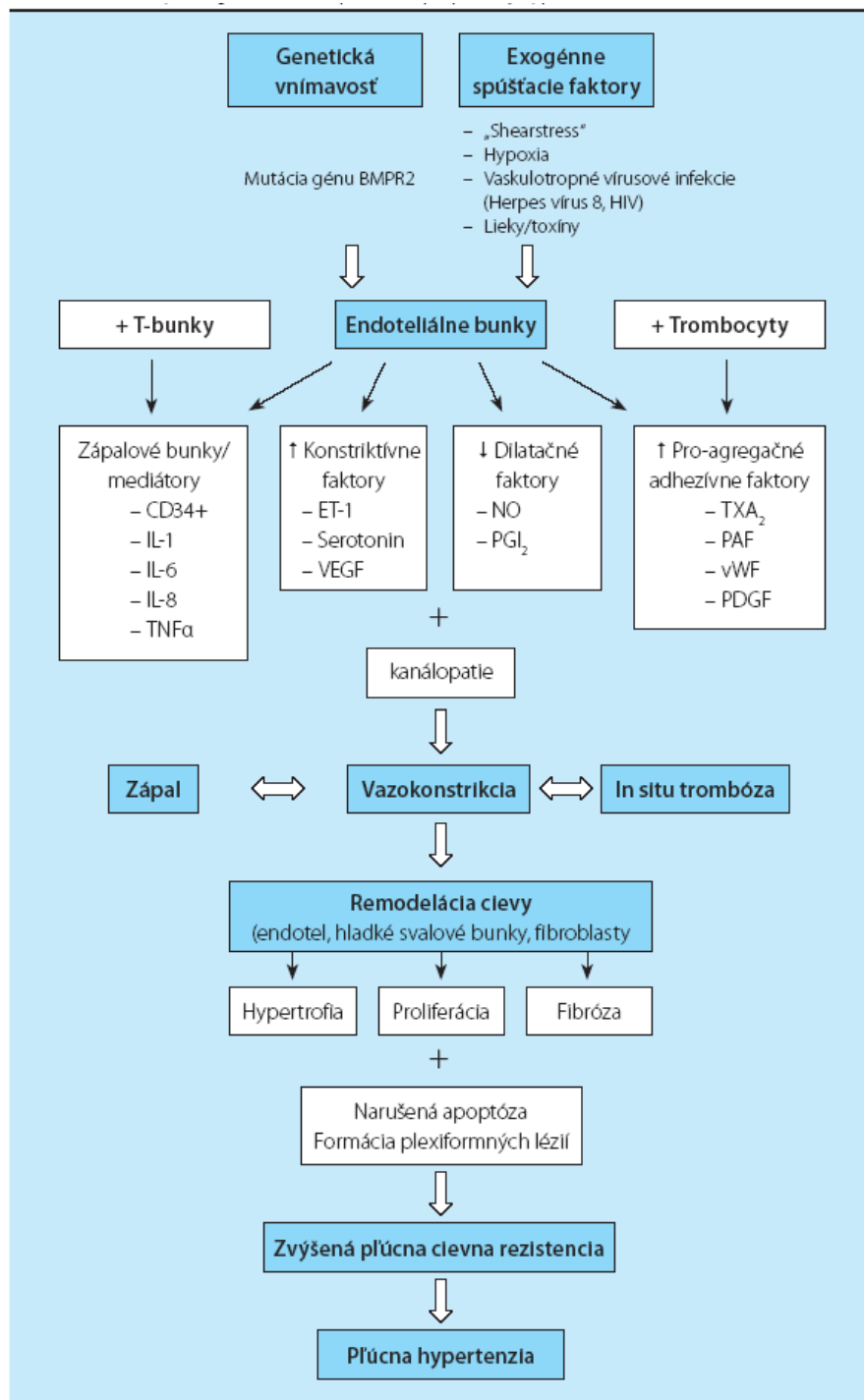
Plúcna artériová hypertenzia (PAH)

- patologickoanatomická a funkčná podobnosť, genetická predispozícia a priaznivá liečebná reakcia na prostacyklín.
- devastujúca, progresívne prebiehajúca, nevyliečiteľná choroba, zlá prognóza, rýchla progresia PH a zlyhania pravej komory

Idiopatická PAH - sporadická forma bez známych rizikových faktorov; zriedkavé ochorenie prevažne mladých žien (1–2 /10⁶ milión obyvateľov za rok, ženy : muži = 1,7 : 1).H

Hereditárna PAH - rodinný výskyt, pacienti ktorí majú detegované mutácie génov (v 70% prípadov pre **receptor typu 2 pre bone morphogenetic protein – BMPR2**).

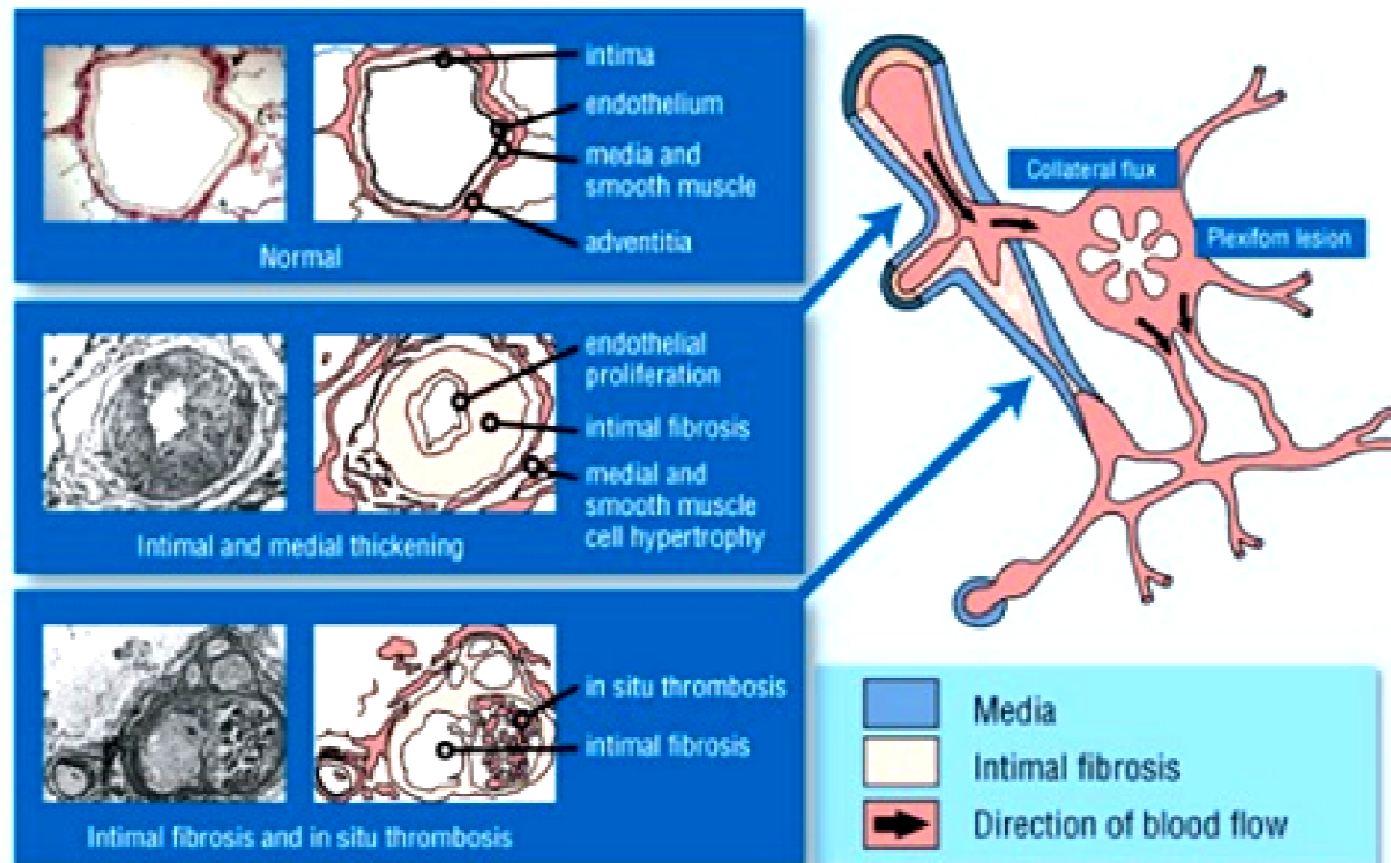
PAH indukovaná liekmi a toxínmi sa pozorovala pri užívaní liekov na chudnutie (nielen aminorex, fenfluramín, ale aj fenylpropanolamín) a antidepresív SSRI (*selective serotonin reuptake*)



Patogenetické faktory PH

- ☐ Dysbalancia v prospech vazokonstrikčne, prokoagulačne a mitogénne pôsobiacich mediátorov
- ☐ **Nárust:** **endotelín-1 (kľúčový mediátor)**, serotoninín, tromboxán.
- ☐ **Pokles:** prostacyklín, bradykinín a najmä **NO**
- ☐ endotelová dysfunkcia
- ☐ excesívna vazokonstrikcia.
- ☐ zápal, in situ trombóza.

Histopatológia PAH



Histologický obraz obštrukčnej remodelácie pľúcnych artérií: hypertrofia medie, proliferácia a fibróza intimy a adventície, ruptúry dilatovaných ciev s krvácaním, in situ trombózy v arteriolách, nekrotizujúca arteritída, plexiformné lézie, čo tvorí

Ireverzibilný proliferatívny a súčasne obliteratívny proces, obštrukcia a reštrikcia pľúcneho artériového riečiska.

Diagnostika a hodnotenie vývoja PH

1. Katetrizačná diagnostika

Stupeň PH	mPAP (mm Hg)	sPAP (mm Hg)
• ľahká PH	25 – 35	36 – 50
• stredne ťažká PH	36 – 45	51 – 70
• ťažká PH	> 45	> 70

mPAP – stredný tlak v pľúcnej artérii;

sPAP – systolický tlak v pľúcnej artérii.

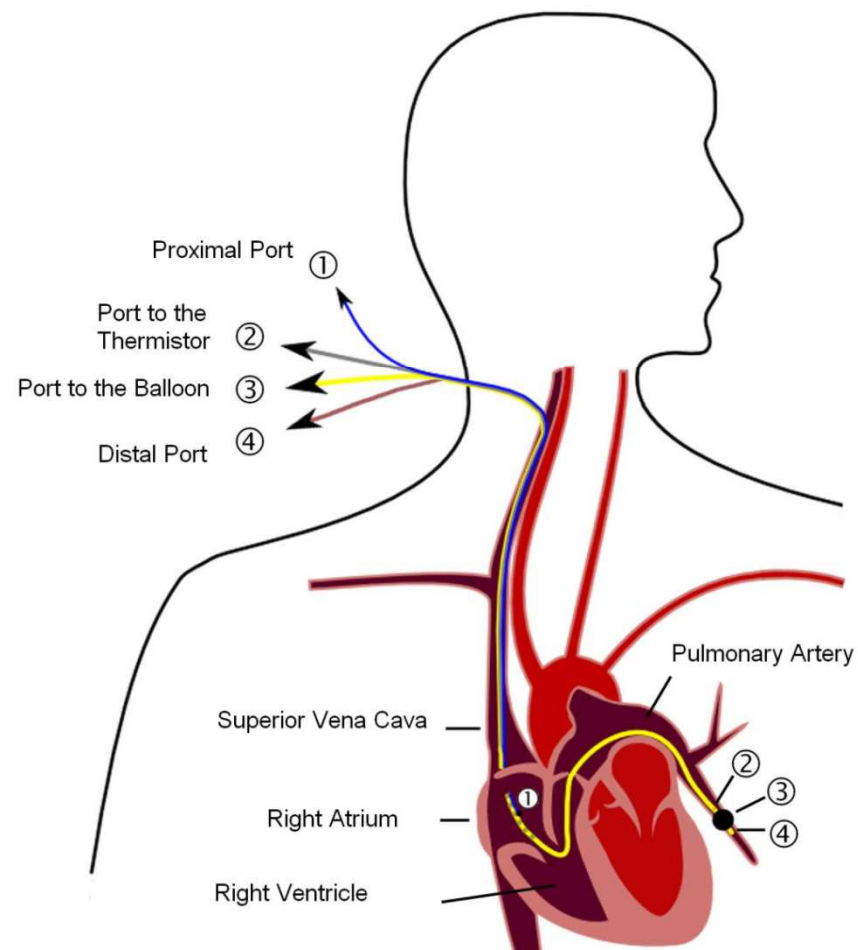
2. Dopplerovská echokardiografia: rýchlosť regurgitačnej trysky na trikuspidálnej chlopni > 3,0 – 3,5 m/s, čo zodpovedá systolickému tlaku v pľúcnici > 40mmHg

3. Monitorovanie

- hodnotenie systémovej hypoxie (pulzná oximetria, ASTRUP)
- pľúcne vyšetrenie (CT, RTG skan), spirometria alebo pokročilejšie sledovania
- rádiodiagnostika V/Q skanby
- pravidlené sledovanie EKG; ergometria – 6 min test pri chodení
- testy na autoimunitné ochorenia: SLE, vaskulitída, fosfolipidoový sy., ochorenia pečene,
- Spánkové štúdie – vylúčenie obštruktívnych spánkových apnoe
- Pravostranná katérizácia srdca – vylúčenie shunt-ov a ľavostranného ochorenia

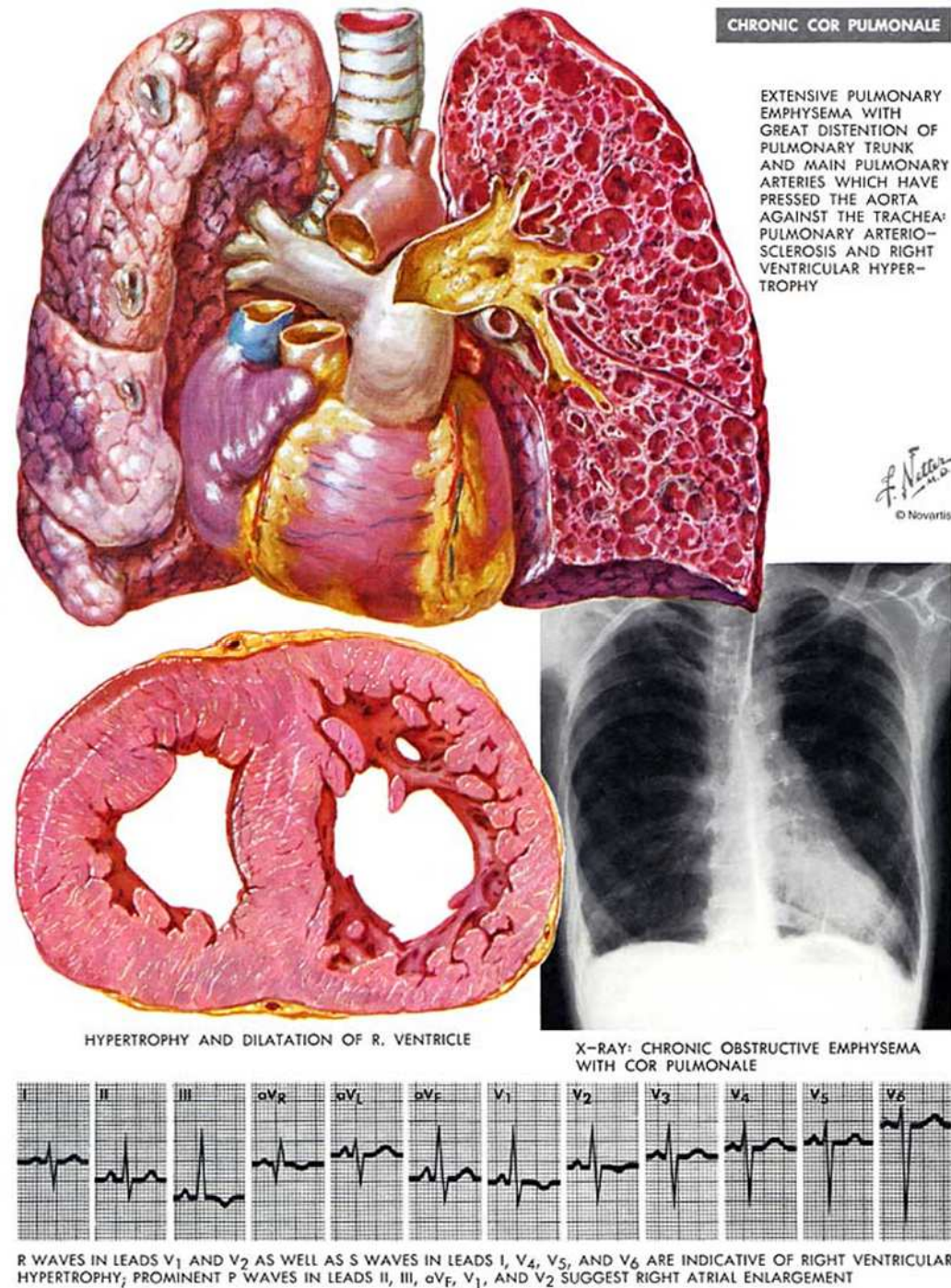
Pulmonary artery catheterization (PAC) (katétrizácia pulmonálnej artérie)

- diagnostika; detekcia zlyhania srdca, sepsy , terapie, účinku liekov
- priame, simultánne meranie tlakov v pravej predsieni, pravej komore a plniaceho tlaku ("wedge" pressure) v ľavej predsieni
- pulmonálny arteriálny katéter (Swan-Ganz; Jeremy Swan, William Ganz, Cedars-Sinai Medical Center).



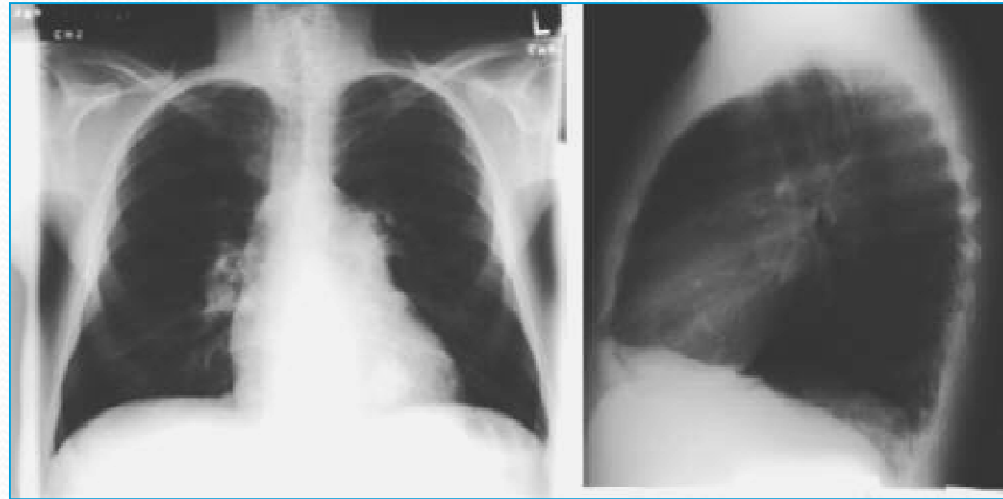
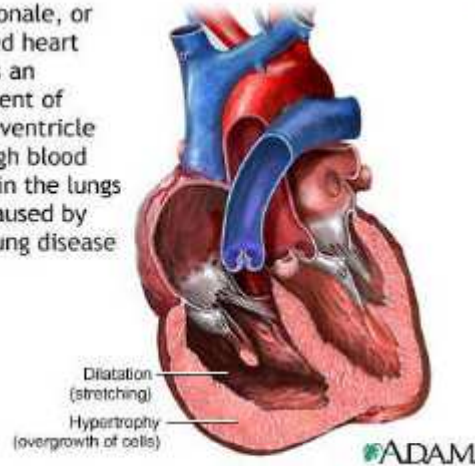
Klinický obraz

- **Systémové prejavy hypoxie :**
 - **Dýchavica** (dyspnoe) (pri námahe, v horúčave vlhkosti, sauna, vyššia nadmorská výška)
 - **Cyanóza, brnenie v končatinách** (prejavy hypoxie – hyperexcitabilita)
 - **Únavnosť**, hučanie v ušiach, odpadávanie,
- **Zlyhávania pravej komory (cor pulmonale)**
 - trikuspidálna regurgitácia, hypertrofia pravej komory,
 - opuchy okolo kotníkov, na nohách, bolesti na hrudníku počas fyzickej aktivity



Cor pulmonare

Cor pulmonale, or right-sided heart failure, is an enlargement of the right ventricle due to high blood pressure in the lungs usually caused by chronic lung disease



- **Chronické cor pulmonale:** Hypertrofia/ dilatácia pravej komory v dôsledku kardiálnych ochorení, ktoré primárne neovplyvňujú ľavé srdce a kongenitálnych ochorení srdca
- **Akútne cor pulmonale :** dilatácia zlyhanie pravej komory pri pulmonálnom embolizme

Patogeneticky podložená liečba

Antagonisti endotelínových receptorov ETA a ETB

- - duálny antagonista bosentan (Tracleer) 2001.
- - dual/nonselective endothelin antagonist, Actelion-1
- - selektívny ETA antagonista sitaxentan (Thelin) 2010, ambrisentan (Letairis) (stiahnuté pre vedľajšie efekty)

Inhibítory fosfodiesterázy V

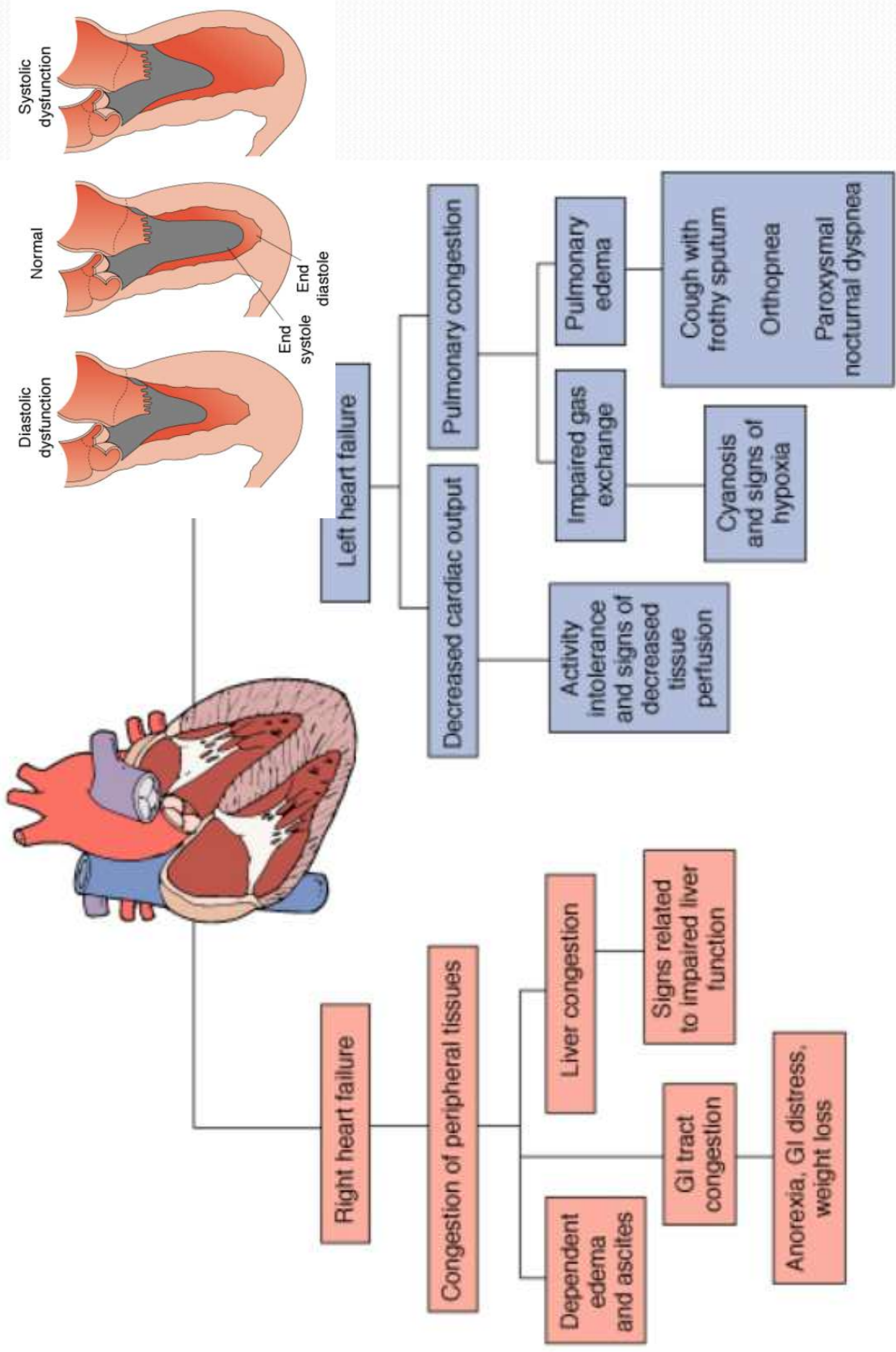
- Sildenafil (Viagra), Tadalafil (Cialis)

Analógy prostacyklánu

- inhalačne Illoprost (Ventavis), Intra-venous Epoprostanol (Flolan)
- Drugs that are commonly used to complement the treatment of Pulmonary Hypertension include

Podporná liečba

- Antikoagulácia - Warfarin
- Diuretiká - spironolakton, Furosemide (+ KCl)
- Dlhodobá oxygenoterapia – u pacientov s nízkou O₂ saturáciou (O₂ dilatátor pľúcnych ciev)



Kompenzačné mechanizmy pri srdcovom zlyhaní

