

## Úvod

Plicní arteriální hypertenze (PAH) patří mezi vzácná, nicméně progresivní a život ohrožující onemocnění, které tvoří zhruba 1 % ze všech pacientů s chronickou plicní hypertenzí. Největší podíl nemocných s plicní hypertenzí tvoří pacienti s onemocněním levého srdce, následovaní pacienti s chorobami plicního parenchymu (1, 2).

V roce 2018 na 6. světovém sympoziu plicní hypertenze v Nice ve Francii bylo navrženo snížení hemodynamické hranice středního tlaku v plicnici z původních 25 mm Hg na 20 mm Hg. To bylo následně implementováno do aktuálních doporučených postupů Evropské kardiologické a respirační společnosti v roce 2022 (1, 2). Hemodynamicky je tak plicní arteriální hypertenze definovaná jako zvýšení středního tlaku v plicnici nad 20 mm Hg spolu s normálním tlakem v zaklínění a zvýšenou plicní cévní rezistencí nad 2 Woodovy jednotky (2). Základním vyšetřením při podezření na plicní hypertenzi, které slouží i jako skríninový nástroj, zůstává echokardiografie, která určuje pravděpodobnost přítomnosti plicní hypertenze a zároveň umožňuje identifikovat výše zmiňovanou skupinu pacientů s onemocněním levého srdce. Potvrzení diagnózy a přesné hemodynamické zhodnocení je nicméně možné pouze pomocí pravostranné srdeční katetrizace prováděné v centru se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou plicní hypertenze (2).

Z patofyziologického pohledu dochází v plicní mikrovaskulatuře iniciálně k vazokonstrikci, následované remodelací plicních arteriol na podkladě endoteliální dysfunkce s proliferací intimy, hypertrofií medie i adventicie a tvorbou plexiformních lézí. Tyto změny vedou k postupnému zvyšování tlaku v plicních cévách, společně s rostoucí plicní cévní rezistencí. Pokud zůstane choroba neléčená, postupně dochází k chronickému tlakovému přetížení pravé komory srdeční s hypertrofií jejích stěn a následně s další progresí do terminálního stadia srdečního selhávání s dilatací a dysfunkcí pravé komory (3, 4).

## Demografie

V posledních dekádách pozorujeme dle evropských registrů změnu v demografii pacientů s PAH, a to s posunem věkové hranice při diagnostice choroby z dříve průměrných 36 let na aktuálních 65 let (5). V minulosti byly s diagnózou PAH spojovány zejména ženy v mladším věku. Tento fakt je dnes typický hlavně pro hereditární formy PAH. Nezanedbatelný trend je patrný také v nárůstu komorbidit – kardiovaskulární či plicní, které dále negativně ovlivňují další terapeutické možnosti, a tím i prognózu pacientů (5).

## Terapie PAH

Základním pilířem léčby PAH je farmakoterapie. U pacientů s idiopatickou, hereditární PAH či PAH při abúzu návykových látek je v rámci diagnostické pravostranné srdeční katetrizace prováděn test akutní vazoreaktivity. Test se provádí pomocí inhalačního oxidu dusnatého nebo iloprostu, či intravenózně podávaného epoprostenolu s měřením poklesu středního tlaku v plicnici (PAMP) a změny minutového srdečního výdeje. Nemocní s pozitivním vazodilatačním testem (pokles PAMP minimálně o 10 mm Hg a zároveň pod 40 mm Hg při zvýšeném či stacionárním srdečním výdeji), kterých je však pouze malé množství, jsou indikováni k terapii vysoce dávkovanými blokátory kalciového kanálu.

U pacientů s negativním vazodilatačním testem je esenciální specifická farmakoterapie, která doposud cílila na tři dnes dobře prozkoumané signální cesty – endothelinovou cestu, cestu metabolismu oxidu dusnatého s ovlivněním buď na úrovni solubilní guanylát cyklázy, nebo zásahem do přeměny cGMP na inaktivní GMP, a poslední, nejdéle využívanou, cestu prostacyklinovou. Kromě této specifické farmakoterapie je důležitá také léčba podpůrná (oxygenoterapie, výjimečně antikoagulační terapie, léčba pravostranného srdečního selhání, rehabilitace) a léčba nefarmakologická (balonková septostomie, transplantace plic) (2, 6).

Od posledních doporučení ESC/ERS pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze z roku 2022 došlo k posunu terapeutických možností, a tím i k nutnosti aktualizace terapeutického algoritmu, která proběhla v roce 2024 se zahrnutím nově dostupného léku sotaterceptu (Obr. 1). Sotatercept ovlivňuje odlišnou signální dráhu než zbylé, doposud užívané léky, a to konkrétně aktivinovou signální dráhu, u které obnovuje rovnováhu mezi proliferací a antiproliferací mechanismy. Právě svým dominantně antiproliferacím účinkem se sotatercept liší od ostatních léků cílících zejména na vazokonstrikční složku choroby (6). Dále byla dokumentována účinnost a bezpečnost titrace sildenafilu až do dávek 80 mg třikrát denně ve studii AFFILIATE (7) a jako první v terapii PAH byla úspěšně otestována také fixní kombinace macitentanu a tadafilu v jedné tabletě ve studii A DUE (8). Výzkum však nadále pokračuje a jednou ze slibných molekul, u které aktuálně probíhá studie třetí fáze, je inhalační seralutinib, tyrozinkinázový inhibitor receptorů pro růstový faktor destiček (PDGF) a kolonie stimulující faktor (CSF-1) (6).

Při volbě adekvátní léčby současná doporučení vyčleňují pacienty s kardiopulmonálními komorbiditami – obezita, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, onemocnění plicního parenchymu, u kterých je doporučována pouze monoterapie inhibitory fosfodiesterázy 5 nebo antagonisty receptorů pro endotelin. Nezbytně nutné je však důsledné sledování a individualizace léčby s ohledem na vyšší riziko latentní postkapilární komponenty a nižší tolerabilitu specifické farmakoterapie u těchto pacientů. Avšak u pacientů s dobrou tolerancí a významným klinickým efektem léčby je po individuálním zvážení možná další eskalace do kombinační léčby (2, 6).

Pacienti s PAH bez kardiopulmonálních komorbidit jsou v době diagnózy stratifikováni pomocí multiparametrického modelu do tří rizikových skupin s různou roční mortalitou (nízké riziko – do 5 %, střední riziko – 5–20 %, vysoké riziko nad 20 %). Rizikové skóre dále slouží jako pomoc při nastavení optimální specifické farmakoterapie. U pacientů ve středním a nízkém riziku je doporučena iniciální perorální dvojkombinační terapie (nejčastěji inhibitory fosfodiesterázy 5 a antagonisty endotelinových receptorů). U pacientů s vysokým rizikem platí nadále nutnost co nejčasnějšího nastavení trojkombinační terapie, včetně parenterálních protanoidů (2, 6).

Pacienti by měli být reevaluováni – za 3–4 měsíce po zahájení specifické léčby, a poté dále v pravidelných intervalech, s provedením neinvazivní, rizikové stratifikace založené na hodnotě kardiomarkerů (N-terminálního fragmentu natriuretického peptidu typu B (NT-proBNP)), 6minutového testu chůze (6MWD) a funkční třídě do 4 rizikových skupin – nízké riziko, nižší střední riziko, vyšší střední riziko a vysoké riziko ročního úmrtí. Cílem terapie je dlouhodobé udržení nízkorizikového