

Vývoj klinického zájmu o plicní hypertenzi v České republice

Pavel Jansa

Centrum pro plicní hypertenzi II. interní kliniky kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Souhrn

Rozvoj klinického zájmu o plicní hypertenzi je spojen s rozvojem srdeční katetrizace. První měření srdečního výdeje při pravostranné srdeční katetrizaci provedl krátce po Forssmannově pionýrském činu Otto Klein působící na pražské německé univerzitě. Vynález plovoucího balonkového katétru je spojen se jménem Williama Ganze, který se narodil v Košicích a medicínu vystudoval v Praze. Od 60. let minulého století se problematice plicní cirkulace věnovalo několik pražských pracovišť, která jsou označována jako pražská škola plicní cirkulace. Z jejich iniciativy byla založena Evropská společnost patofyziologie dýchání a v letech 1969–1999 byly pořádány v Praze pravidelné mezinárodní konference věnované plicní cirkulaci. V posledních 15 letech dominuje v klinice zájem o léčitelné formy chronické plicní hypertenze – plicní arteriální hypertenze (PAH) a chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi (CTEPH). Péče o pacienty s PAH je v České republice soustředěna do 3 specializovaných center. Péče o nemocné s CTEPH je centralizována v Kardiocentru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Chirurgická léčba je zde poskytována i pacientům ze Slovenska.

Klíčová slova: chronická tromboembolická plicní hypertenze – plicní arteriální hypertenze – plicní hypertenze – pražská škola plicní cirkulace – srdeční katetrizace

Development of clinical interest on pulmonary hypertension in the Czech Republic

Summary

Development of clinical interest on the pulmonary hypertension is associated with the development of cardiac catheterization. The first measurement of cardiac output during right heart catheterization was performed by Otto Klein, who worked at the German University in Prague right after Forssmann's pioneering act. The invention of the floating balloon catheter is connected with the name of William Ganz, who was born in Košice and studied medicine in Prague. Some medical centres in Prague, known as Prague School of Pulmonary Circulation have dedicated to the issue of pulmonary hypertension since the 60s of last century. From their initiative was established the European Society of Breathing Pathophysiology and between the year 1969 and 1999 were regularly held in Prague international conferences dedicated to pulmonary circulation. In clinical practice has dominated interest on treatable forms of chronic pulmonary hypertension – pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in past 15 years. Therapy of PAH patients is concentrated in 3 specialized centres in the Czech Republic. The care of CTEPH patients is provided in Cardiac Centre of General Faculty Hospital in Prague. Surgical treatment is provided to Slovak patients as well.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension – heart catheterization – Prague School of pulmonary circulation – pulmonary hypertension – pulmonary arterial hypertension

Počátky studia plicní cirkulace

Plicní hypertenze je syndrom charakterizovaný zvýšením krevního tlaku v plicnici. Provází řadu stavů, které zahrnují široké spektrum od běžných onemocnění srdce a plic až po relativně vzácně se vyskytující primární postižení plicních cév [1].

Moderní éra kardiopulmonální medicíny se nepochybně datuje od doby první pravostranné srdeční katetrizace. Ta otevřela cestu k poznání funkce a dysfunkce plicní cirkulace a srdce, ventilačně-perfuzních vztahů a vztahů mezi plicemi a srdcem. Do té doby byly prostředky kardiologie omezeny na stetoskop, elektrokar-

diogram a studium sekčních nálezů. Harvey popsal ve své slavné práci *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* v roce 1628 cirkulaci krve ze srdce do tkání a zpět. V plicích předpokládal póry, skrze něž se krev vrací do srdce. První extenzivní hemodynamická měření na zvířatech kanylací srdečních oddílů a cév poprvé zveřejnil skotský pastor Stephen Hales v roce 1773. V následujících desetiletích byla opakovaně popsána hypertrofie pravé komory jako důsledek různých onemocnění. V roce 1826 zaznamenal Laennec 2 případy hypertrofie pravé komory srdeční při plicním emfyzému. O 20 let později publikoval Virchow několik případů dilatace pravé komory při opakovaných plicních emboliích [2].

Počátky zájmu o plicní hypertenzi ve světě a světová sympózia o plicní hypertenzi

Na sklonku 19. století, v roce 1891, popsal Romberg sklerózu plicní tepny [3]. Jednalo se velmi pravděpodobně o první dokumentovaný případ primární plicní hypertenze. Tento termín zavedl v roce 1951 David Dresdale pro nález etiologicky nevysvětlitelné plicní hypertenze [4].

Podobně jako ve světě je skutečný rozvoj zájmu kliniků o plicní cirkulaci v České republice spojen až s dostupností srdeční katetrizace. První srdeční katetrizaci sám na sobě provedl sice v roce 1929 německý chirurg Werner Forssmann s cílem nalézt metodu, jak bezpečně při oživování aplikovat léky přímo do srdce, ale v klinice ji poprvé použil v letech 1929–1930 Otto Klein působící na pražské německé univerzitě. Měřil srdeční výdej Fickovým principem u několika pacientů a svoji práci publikoval v německy psaném periodiku.

Také vynález plovoucího katétru používaného dodnes rutinně k pravostranné srdeční katetrizaci je svázán s českým prostředím. William Ganz se narodil v roce 1919 v Košicích a studia medicíny ukončil na Karlově univerzitě v Praze v roce 1947. V 60. letech minulého století emigroval s rodinou do USA. V roce 1970 představili spolu s kardiologem irského původu Jeremy Swanem katétr, který nese jejich jména [5].

Zvýšený výskyt primární plicní hypertenze v souvislosti s užíváním některých anorektik byl popudem k pořádání prvního světového sympózia pod patronátem Světové zdravotnické organizace v roce 1973 v Ženevě [6]. Komorního setkání se zúčastnilo celkem 17 specialistů. Klasifikace tehdy rozdělila plicní hypertenzi na primární a sekundární. Intenzivně se rovněž diskutovala otázka vhodného screeningového testu pro primární plicní hypertenzi.

Další sympozium se konalo v roce 1998 v Evian. Účastníků bylo již kolem stovky. Diskutovaly se pokroky v poznání patofyziologie a v léčbě. Terapeutické možnosti tehdy zahrnovaly vazodilatační blokátory kalciových kanálů, intravenózní epoprostenol a transplantaci srdce a plic. Na evianském sympoziu byla navržena nová diagnostická klasifikace chronické plicní hypertenze, která byla dále modifikována na sympoziu v Benátkách v roce 2003 [7]. Čtvrté světové sympozium se konalo v roce 2008 v Dana Point v Kalifornii. V té době již byly zaznamenány významné

pokroky v poznání patofyziologie plicní hypertenze, včetně genetiky. V léčbě PAH se stala standardním přístupem specifická farmakoterapie, u chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH) byla akceptována jako etablovaná léčebná metoda volby plicní endarterektomie (PEA) [8].

Poslední z řady světových sympozií o plicní hypertenzi se konalo v únoru 2013 v Nice. Zúčastnilo se ho více než 1 000 specialistů a také zástupců farmaceutického průmyslu. Během prvních 2 dní sympozií připravovaly jednotlivé pracovní skupiny konsenzuální stanoviska k dílčím oblastem problematiky, od klasifikace, patofyziologie a genetiky, přes screening a diagnostiku až po léčbu jednotlivých skupin plicní hypertenze. Návrhy pracovních skupin byly v dalších 3 dnech předkládány a diskutovány na plenárních zasedáních. Závěry ze sympozií byly publikovány na sklonku roku 2013 a stanou se základem nových doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze [9].

Pražská škola plicní cirkulace

Problematika plicní cirkulace má zejména na několika pražských pracovištích dlouhou a slavnou tradici. V roce 1959 vznikla na dnešní II. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze vedené tehdy prof. Františkem Herlesem hemodynamická laboratoř. Její pracovníci (především Severin Daum, František Boudík, Vlastimil Ježek a Alois Ouředník) se stali jádrem významné kardiopulmonální výzkumné skupiny. Obdobné výzkumné skupiny v té době existovaly v Ústavu pro choroby oběhu krevního v Praze Krči a v Ústavu klinické a experimentální medicíny. Tyto 3 výzkumné skupiny jsou označovány jako pražská škola plicní cirkulace. Byly zdrojem řady cenných publikací (o mechanismu vzniku a prognostickém významu plicní hypertenze u chronické obstrukční plicní nemoci, o prognóze pacientů s plicní hypertenzí při silikóze, o funkci pravé komory při plicní hypertenzi, o působení intermitentní hypoxie na plicní cirkulaci a o plicní hypertenzi při akutní plicní embolii), které si získaly světový ohlas. Problematika plicní cirkulace však byla rozvíjena i Hradci Králové a v Brně.

V roce 1966 byla v Praze založena Evropská společnost patofyziologie dýchání – *Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respiratoriae* (SEPCR). Její založení je z české strany spojeno zejména se jmény Daum, Ouředník a Widimský. Díky tomuto významnému kroku se také Praha stala v letech 1969–1999 každých 5 let místem konání mezinárodních konferencí o plicní cirkulaci pod záštitou Evropské kardiologické společnosti a Evropské respirační společnosti [10]. Hlavními organizátory byli prof. Widimský, doc. Ouředník a prof. Herget. Poslední konference v roce 1999 proběhla za značného nezájmu zejména českých kliniků. Posléze se iniciativa organizovat tyto konference přenesla do Polska a v roce 2006 se konala evropská konference ve Varšavě. V roce 2010 se konala evropská konference o plicní cirkulaci opět v Praze za účasti téměř 500 odborníků z celého světa.

Plicní hypertenze v České republice po roce 2000

Příležitost navázat na věhlas pražské školy plicní cirkulace byla na jednotlivých pracovištích rozdílná. Největší kontinuitu si zachoval pražský IKEM v osobě prof. Wídimského, jehož věhlas i na mezinárodním poli z něj činí nepochybně nejvýznamnější postavu v oblasti plicní cirkulace v ČR v posledních několika desetiletích.

Na II. interní klinice Všeobecné nemocnice se po emigraci prof. Dauma v roce 1969 zabýval doc. Ouředník spíše funkční diagnostikou a chronickými pneumopatiemi. Až do nuceného odchodu v roce 1976 s ním spolupracoval Zdeněk Susa. Ten pak pracoval léta na Pneumologické klinice ve Veleslavíně. Na II. interní kliniku se mohl vrátit po roce 1989. Zdejší pneumologické oddělení se pak postupně začalo vracet k původnímu tématu plicní cirkulace.

V roce 1998 vzniklo na II. interní klinice vedené prof. Aschermannem první specializované centrum pro pacienty s primární plicní hypertenzí v ČR. Postupně se zájem rozšířil na celou problematiku chronické plicní hypertenze [11]. Krátce na to vzniklo také centrum pro plicní hypertenzi na Klinice kardiologie IKEM v Praze a v roce 2012 na I. interní klinice FN Olomouc.

Vůdčím tématem se nejprve stala plicní arteriální hypertenze (PAH), především díky dostupnosti specifické farmakoterapie. Postupně se podařilo zavést všechny klíčové postupy a z onemocnění, které nebylo dříve pro nezáměr kliniků téměř diagnostikováno, je dnes pravidelné téma odborných konferencí.

V roce 2005 vznikla pracovní skupina Plicní cirkulace České kardiologické společnosti, která mimo jiné zajišťuje národní registr PAH v České republice. Registr v současnosti obsahuje anonymizovaná data více než 750 pacientů s PAH diagnostikovaných v posledních 12 letech. To ostře kontrastuje se skutečností, že mezi lety 1980 a 1999 byla diagnóza primární plicní hypertenze (idiopatická PAH) podle dostupných informací stanovena pouze u 17 nemocných. Podařilo se rovněž určit základní epidemiologická data u PAH. Odhadovaná roční incidence PAH v dospělé české populaci je 10,7 případů na milion obyvatel. Odhadovaná prevalence PAH v dospělé české populaci je 22,4 případů na milion obyvatel. Odhadovaná roční incidence idiopatické a hereditární PAH v dospělé české populaci je 6,2 případů na milion obyvatel. Odhadovaná prevalence idiopatické a hereditární PAH v dospělé české populaci je 14,4 případů na milion obyvatel [12].

Významným fenoménem u PAH zůstává pozdní diagnóza v pokročilém a terapeuticky mnohdy beznadějném stadiu. Zejména u pacientů s hereditární PAH a s některými asociovanými formami PAH lze tuto skutečnost příznivě ovlivnit aktivním vyhledáváním časnějších stadií onemocnění pomocí echokardiografie. V České republice se podařilo od roku 2007 úspěšně zavést celorepublikový screening PAH u systémové sklerodermie díky spolupráci mnoha revmatologů s řadou echokardiografických pracovišť, která v rámci tzv. echokardiografické sítě spolupracují na časně diagnostice plicní hypertenze [12].

Vedle PAH se zejména v posledních 2 desetiletích stala dobře terapeuticky ovlivnitelnou CTEPH, která je pomocí chirurgické léčby v řadě případů vyléčitelná.

Již v roce 1982 publikovali autoři z pražského IKEM výsledky dlouhodobého sledování 76 pacientů s CTEPH, kteří byli léčeni konzervativně. Jejich velmi nepříznivá prognóza je zásadně odlišná od prognózy nemocných po úspěšné PEA. Jde o jednu z nejcitovanějších prací, která slouží pro dokumentování významu chirurgické léčby CTEPH [13].

Program PEA byl v České republice zahájen po více než roční přípravě v září roku 2004 v Kardiocentru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze ve spolupráci s prof. Eckhardem Mayerem z Kliniky kardiochirurgie a hrudní chirurgie Fakultní nemocnice v Mainzu (SRN) [14]. Do konce roku 2014 bylo diagnostikováno více než 400 nemocných s CTEPH. Bylo provedeno celkem 224 PEA. K PEA jsou do kardiocentra VFN odesíláni rovněž nemocní ze Slovenska, kteří byli dříve operováni ve Vídni. Časná jednoměsíční mortalita se pohybuje u operovaných nemocných pod 5 %. Dlouhodobé přežívání je zásadně odlišné ve srovnání s obdobím, kdy nebyla chirurgická léčba CTEPH k dispozici: 1 rok přežije 94 % nemocných, 3 roky 90 % a 5 let 80 % pacientů.

Velkou výzvou zatím zůstává plicní hypertenze u srdečních onemocnění, která, je-li svou tíží základnímu srdečnímu onemocnění nepřiměřená, představuje významnou komplikaci u kandidátů transplantace srdce. Na tuto oblast se mimo jiné v posledních letech soustřeďuje pracoviště v pražském IKEM [15].

Klinická pracoviště, která se dnes problematice plicní cirkulace v České republice snaží věnovat, mohou navazovat na jejich skvělou tradici. Současnost přinesla zcela nové dimenze především v možnostech léčby dříve prakticky inkurabilních stavů (PAH, CTEPH). Rozvoj terapeutických možností je však dán především poznáním patofyziologie jednotlivých chorobných stavů v plicní cirkulaci, ke kterému nepochybně přispěla významnou měrou i pražská škola plicní cirkulace. Je velkou škodou, že mladší generaci, která dnes na klinikách působí, již nebylo dopřáno inspirovat se při osobním kontaktu s některými velikány plicní cirkulace, především prof. Daumem a doc. Ouředníkem.

Literatura

1. Jansa P, Popelova J, Al-Hiti H et al. Chronická plicní hypertenze. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti, 2010. *Cor Vasa* 2011; 53(3): 169–182.
2. Riedel M. Dějiny kardiologie. Galén: Praha 2009. ISBN 9788072626144.
3. Romberg E. Ueber Sklerose der Lungen arterie. *Dtsch Archiv Klin Med* 1891; 48: 197–206.
4. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension: I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951; 11(6): 686–705.
5. Chatterjee K. The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. A viewpoint. *Circulation* 2009; 119(1): 147–152.
6. Hatano E, Strasser T (eds). Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15–17 October, 1973. World Health Organization: Geneva 1975. ISBN: 9242560448.

7. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): S5–S12.
8. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30(20): 2493–2537.
9. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl 25): D42–D50.
10. Widimský J. Historie mezinárodních sympózií o plicní cirkulaci. *Cor Vasa* 1995; 37(1–3): K33–K37.
11. Jansa P, Susa Z, Aschermann M. Centrum primární plicní hypertenze – naše první zkušenosti. *Cor Vasa* 2000; 42(10): 516–517.
12. Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. [HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jansa+P%2C+Jarkovsky+J%2C+Al-Hiti+H+et+al.+Epidemiology+and+long-term+survival+of+pulmonary+arterial+hypertension+in+the+Czech"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jansa+P%2C+Jarkovsky+J%2C+Al-Hiti+H+et+al.+Epidemiology+and+long-term+survival+of+pulmonary+arterial+hypertension+in+the+Czech) \o "BMC pulmonary medicine." *BMC Pulm Med* 2014; 14:45. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1186/1471-2466-14-45>>.
13. Jansa P, Becvar R, Ambroz D et al. Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Systemic Sclerosis in the Czech Republic. *Clin Rheumatol* 2012; 31(3): 557–561.
14. Riedel M, Staněk V, Widimský J et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81(2): 151–158.
15. Lindner J, Jansa P, Kunstýr J et al. Implementation of a new programme for the surgical treatment of CTEPH in the Czech Republic–Pulmonary endarterectomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54(8): 528–531.
16. Reichenbach A, Al-Hiti H, Malek I et al. The effects of phosphodiesterase 5 inhibition on hemodynamics, functional status and survival in advanced heart failure and pulmonary hypertension: a case-control study. *Int J Cardiol* 2013; 168(1): 60–65.

doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.

✉ pavel.jansa@vfn.cz

II. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce: 9. 2. 2014