

Nová verze klasifikace plicní hypertenze

Michael Aschermann

II. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

Souhrn

Plicní arteriální hypertenze je onemocnění, na jehož patofyziologii se podílí řada faktorů, především dysfunkce endotelu, vazokonstrikce, remodelace cév v plicní cirkulaci, trombóza, tvorba tzv. plexiformních lézí. Patofyziologické studie prokázaly význam mediátorů, které se na patologickém procesu v počátcích podílejí. Patří k nim prostacyklin, oxid dusnatý, endothelin 1, serotonin, cytokiny, chemokiny, a především některé mediátory z rodiny transformujícího růstového faktoru β . Práce přináší souhrn inovované klasifikace plicní hypertenze, která byla uvedena do praxe v roce 2013. Tato klasifikace zachovává 5 hlavních skupin: plicní arteriální hypertenze, plicní hypertenze u nemoci levého srdce, u onemocnění plic a při hypoxii, chronická tromboembolická plicní hypertenze a skupina s multifaktoriálním mechanismem vzniku. Diskutovány jsou změny, které jsou v této verzi klasifikace nové.

Klíčová slova: klasifikace – plicní arteriální hypertenze – plicní hypertenze

New version of classification of pulmonary hypertension

Summary

Pulmonary hypertension has multifactorial pathophysiology with endothelial dysfunction, vasoconstriction, pulmonary vessel wall remodeling and plexiform lesions contributing to increased pulmonary vascular resistance. Recent studies showed the importance of several mediators in PH pathophysiology, including prostacyclin, nitric oxide, serotonin, endothelin 1, several cytokines, chemokines, as well as members of the transforming growth factor β family (TGF- β). Current article summarizes new classification version of pulmonary hypertension, which was presented at World pulmonary hypertension symposium in 2013. This classification has five main groups with similar pathological findings, hemodynamic characteristics and similar management.

Key words: classification – pulmonary arterial hypertension – pulmonary hypertension

Úvod

Až do roku 1998 byla plicní hypertenze (PH) rozdělována pouze do 2 základních kategorií – první byla tzv. **primární plicní hypertenze**, druhá pak **sekundární PH** zahrnující podskupiny různých onemocnění, u kterých k rozvoji PH dochází. Klasifikace plicní hypertenze byla poprvé ustanovena v roce 1998 na 2. světovém sympoziu PH, s cílem rozdělit PH do jednotlivých skupin, které mají podobnou patofyziologii, hemodynamické charakteristiky a léčebné postupy [1]. Na 5. světovém sympoziu PH, které proběhlo v roce 2013 v Nice, došlo k dosavadní klasifikaci PH k několika úpravám, bylo zachováno rozdělení do 5 základních skupin, které byly lehce modifikovány (podskupiny 1' a 1''), **tab.1**. V tomto sdělení jsou shrnuty hlavní změny inovované verze klasifikace PH.

Skupina 1

Plicní arteriální hypertenze

V první skupině plicní arteriální hypertenze (PAH) došlo proti předchozí verzi klasifikace PH k několika zásadním změnám. PAH může být hereditární (HPAH), idiopatická

(IPAH), nebo se vyskytuje při expozici toxinům/lékům, případně provází jiná onemocnění – onemocnění pojivových tkání, vrozené srdeční vady, HIV infekci a portální hypertenzi [1].

Hereditární (familiární) PAH

Geneticky podmíněná forma plicní arteriální hypertenze (PAH) byla poprvé popsána v roce 1948, incidence dědičné formy v populaci je odhadována na 1–2 případy na 1 milion obyvatel. Postupně bylo prokázáno, že jde o onemocnění s autozomálně dominantní dědičností s vysokou variabilitou a nekompletní expresí v jednotlivých rodinách, typické je postižení všech generací v rodokmenu. Dostupnost genetických map od roku 1980 umožnila rychlý rozvoj možností hledání genů zodpovědných za vznik onemocnění. V některých případech jsou známy evidentní kandidátní geny, které je možné s pomocí některých z metod pro hledání mutací vyšetřit. Tato strategie kandidátních genů se obecně zaměřuje na hledání variant v genech, u kterých je možné z několika důvodů předpokládat, že mohou mít souvislost se

Tab. 1. Revidovaná nomenklatura a klasifikace plicní arteriální hypertenze (Nice, 2013)

1 plicní arteriální hypertenze (PAH)	1.1 idiopatická PAH	
	1.2 hereditární PAH	1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3 neznámé geny
	1.3 PAH vzniklá po léčích, drogách	
	1.4 provázející:	1.4.1 onemocnění pojiva 1.4.2. HIV infekci 1.4.3 portální hypertenzi 1.4.4 vrozené srdeční vady 1.4.5 schistosomiázu
1' plicní venookluzivní choroba nebo plicní kapilární hemangiomatóza		
1'' perzistující plicní hypertenze novorozenců		
2 plicní hypertenze při onemocnění levého srdce	2.1 systolická dysfunkce levé komory srdeční	
	2.2 diastolická dysfunkce levé komory srdeční	
	2.3 chlopenní vady	
	2.4 vrozené a získané kardiomyopatie s obstrukcí	
3 plicní hypertenze u onemocnění plic a při hypoxii	3.1 chronická obstrukční choroba bronchopulmonální	
	3.2 intersticiální plicní onemocnění	
	3.3 ostatní plicní onemocnění s kombinací obstrukce a restrikce	
	3.4 spánkové poruchy dýchání	
	3.5 alveolární hypoventilace	
	3.6 chronická výšková nemoc	
	3.7 vývojové vady plicní	
4 chronická tromboembolická plicní hypertenze		
5 plicní hypertenze multifaktoriálního původu	5.1 hematologická onemocnění, chronická hemolytická anémie, myeloproliferativní onemocnění, splenektomie	
	5.2 systémová onemocnění: sarkoidóza, plicní histiocytóza, lymfangioleiomyomatóza	
	5.3 metabolická onemocnění: glykogenóza, Gaucheroova choroba, nemoci štítné žlázy	
	5.4 ostatní: nádorová obstrukce, fibrotizující mediastinitida, chronické renální selhání, segmentární PH	

zkoumaným onemocněním. Proces hledání odpovědných genů začíná většinou výběrem dostatečně velkého rodokmenu s minimálně 5–10 postiženými jedinci v příbuzenstvu, u plicní hypertenze tedy s PAH. Z těchto rodin s výskytem postižených i nepostižených jedinců jsou pak shromážděny vzorky deoxyribonukleové kyseliny (DNK). Při jejich dostatečném počtu je možné provést vazebné studie tzv. mikrosatelitních markerů, které vedou nejprve k identifikaci postiženého chromozomu, později pak i k rozpoznání lokusu tohoto chromozomu s mutací. Ze známých dat projektu Lidský genom (Human Genom Project) jsou v této oblasti chromozomu vybrány kandidátní geny, a ty jsou pak testovány metodou DNK sekvenace – stanovení nukleotidové sekvence DNK. Dnes se sekvenace DNK provádí pomocí automatických sekvenátorů, typická délka sekvenovaného fragmentu DNK je do 1 000 párů bazí (bp). U FPAH prokázaly studie mutace

v genech pro 2 typy receptorů z rodiny transformujícího růstového faktoru β (TGF β).

Bone morphogenetic protein receptor type-2

První je gen na 2. chromozomu v oblasti 2q32 kódující tzv. bone morphogenetic protein receptor typu-2 (BMPR2) [2,3]. V současné době již bylo identifikováno více než 300 mutací v tomto genu, nacházejí se u 75 % nemocných s familiární formou a přibližně ve 25 % u nemocných s IPAH. U ostatních idiopatických PAH (75 % případů) se mohou u malého počtu případů nacházet jiné typy mutací: intronové v BMPR2, mutace ALK1.

U familiárních forem PAH (FPAH) tedy prokázaly uvedené studie mutace v genu pro receptor BMPR2 na 2. chromozomu a lokusu 2q32 [4]. Tento gen má celkem 13 exonů (130 000 bp), jednotlivé exony kódují různé části proteinového receptoru (extracelulární doména, transmembrá-

nová doména, serin/treoninkinázo- vá doména a velká intracelulární C terminální část). Mutace byla popsána ve všech exonech s výjimkou 5 a 13 exonu, každá postižená rodina má unikátní mutaci. Např. bodové mutace, které vedou k záměně aminokyselin v proteinu receptoru, postihují domény, které mají zásadní význam pro funkci receptoru. Je zajímavé, že mutace se nalézají pouze u 75 % rodin, u řady ze zbylých 25 % rodin byla sice prokázána vazba k lokusu BMPR2, ale dosud nebyly nalezeny specifické mutace.

BMPR2 je široce rozšířený receptor z rodiny TGFβ receptorů. Tyto receptory zprostředkují buněčné reakce na jednotlivé členy TGFβ rodiny, mezi které patří TGFβ, aktiviny, inhibiny, a bone morphogenetic proteiny (BMP). Tyto proteiny mají pleiotropní aktivity v řadě tkání, účastní se na regulaci buněčného růstu, apoptózy a diferenciace buněk, podílejí se např. také na organogeneze rostoucího embrya. Přenos signálu vázaný na BMPR2 ovlivňuje mimo jiné také proliferativní reakci buněk hladkého svalstva ve stěně plicních tepen. Bylo prokázáno, že BMP2 a BMP7 inhibují proliferaci těchto buněk. Z toho je odvozena pracovní hypotéza, podle které mutace v genu pro BMPR2 vede k proliferaci buněk hladkého svalstva v plicním řečišti, což je následováno zvýšením plicní cévní rezistence a plicní hypertenzí [5].

Frekvence nositelů mutace BMPR2 v populaci není známa, odhady se pohybují v rozmezí mezi 0,001 % do 0,01 %. Byla publikována data od 350 vyšetřených normálních osob, v této skupině nebyla nalezena exonická mutace v genu pro BMPR2.

Na vzniku onemocnění se však musí podílet také další faktory, uvádí se možné postižení jiných, dosud neznámých genů, genetické polymorfismy, ale také faktory zevního prostředí, které mohou působit jako spouštěcí faktory patologických reakcí vedoucích k manifestaci choroby. V rodinách s FPAH mají sourozenci a děti nemocných s FPAH riziko přenosu genu s mutací 50 %, při penetranci 20 % je tedy riziko vzniku onemocnění přibližně 10 %. Znamená to, že většina osob s mutací nemá PAH, přesto mohou přenést mutaci na své potomky. Onemocnění se manifestuje v různém věku, v průměru je udáván věk nemocných 36 let, s širokým rozptylem od jednoho až do 74 roků. U FPAH je známa zatím neobjasněná tendence časnějšího rozvoje v následujících generacích, tento fenomén je označován jako „genetická anticipace“ [6]. Molekulární genetické vyšetření je v současné době prováděno pouze u osob z rodin s prokázanou familiární PAH. Pokud byla prokázána mutace BMPR2, je doporučováno genetické testování také u symptomatických příbuzných.

Activin-like kinase typ 1“ (ALK1) a další: ENG, SMAD9, KCNK3

Druhý je gen, nalezený u osob s hereditární hemoragickou teleangiektazií, kódující receptor označovaný jako activin A receptor type II-like kinase-1 (dříve ALK1, nyní ACVRL1) [7]. Také u těchto jedinců je zvýšený výskyt PAH, vztah ke vzniku plicní hypertenze je však volnější. V inovované klasifikaci PH jsou nově zařazeny některé další varianty genů

kódujících BMP, u kterých byly prokázány u PAH mutace – SMAD9 a SMAD4, dále pak nový gen s mutacemi prokázanými u FPAH: caveolin (CAV1). CAV1 kóduje membránový protein caveolin, který je přítomný v endoteliích, a bylo prokázáno, že u FPAH jsou v genu CAV1 přítomny mutace – význam tohoto pozorování pro porozumění patofyziologie PAH je dále studován [8]. Jinou novinkou v této oblasti jen zařazení „missense“ variant kaliového kanálu KCNK3, která byla nalezena u nemocných s FPAH, u kterých nebyly prokázány mutace v genu pro BMPR2. Jiným příkladem proteinu z TGFβ rodiny je endoglin (ENG), také v genu pro tento protein byly u PAH prokázány mutace u nemocných s PAH.

Léky a toxiny navozující rozvoj plicní hypertenze

Látek, které mohou navodit PH, je celá řada a v inovované klasifikaci byly rozděleny podle síly důkazů jejich rizika do 4 kategorií: průkaz je **jednoznačný, možný, pravděpodobný a nepravděpodobný** (tab. 2). V 1. kategorii jsou látky, u nichž bylo spojení s PAH prokázáno ve velkých multicentrických studiích, v 2. kategorii látky, u nichž je průkaz pouze na podkladu jedné kontrolované studie, do kategorie možného vlivu jsou pak zařazeny látky působící obdobným mechanismem účinku jako látky z předchozích dvou kategorií. V poslední kategorii jsou pak látky, u nichž bylo podezření z možného vlivu na výskyt PH, ale toto podezření bylo následně vyloučeno. V posledních 5 letech byly identifikovány nové látky, zařazené do 1. nebo 2. kategorie. Patří

Tab. 2. Léky a toxiny s rizikem vzniku plicní hypertenze

jednoznačně prokázané	aminorex
	fenfluramin
	dexfenfluramin
	řepkový olej
	benfluorex
	inhibitory vychytávání serotoninu
možné	kokain
	fenylpropanolamin
	třezalka
	chemoterapeutika
	interferon α, β
	látky podobné amfetaminu
pravděpodobné	amfetaminy
	L-tryptofan
	metamfetaminy
	dasatinib
nepravděpodobné	perorální kontraceptiva
	estrogeny
	kouření cigaret

mezi ně benfluorex, který byl sice v Evropě stažen již v roce 1998, ale dále byl používán ve Francii, kde pak bylo popsáno 85 případů PAH při jeho používání [9]. Jinou skupinou látek jsou pak léky používané v léčbě chronických myeloproliferativních onemocnění – inhibitorů tyrozinkinázy. Patří k nim dasatinib, imatinib a nilotinib. Ve francouzském registru PAH bylo dosud zařazeno celkem 13 nemocných s rozvojem PAH z celkového počtu 2 900 nemocných, kteří byli léčeni dasatinibem při chronické myeloidní leukemii [10]. Po vysazení léku došlo u některých nemocných k přechodnému zlepšení hemodynamiky, funkčního stavu i symptomatologie, avšak ani po 9 měsících nedošlo ke kompletní úpravě stavu a 2 nemocní zemřeli. Při léčbě inhibitory tyrozinkinázy je tedy nutné nemocného echokardiograficky cíleně sledovat. Také léčba interferonem může vést ke zvýšení plicní vaskulární rezistence a INF α i INF β jsou proto zařazovány mezi látky s rizikem rozvoje PAH. Také inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRIs) jsou léky, u nichž je jasné riziko rozvoje PAH, řada studií prokázala, že jejich používání během těhotenství zvyšuje riziko vzniku perzistující PAH novorozenců až 6krát [11]. Další léky, u nichž je jisté riziko vzniku PAH, jsou amfetaminy, léky používané v léčbě obezity (fentermin/topiramát), Parkinsonovy choroby (ropinirol) nebo narkolepsie (mazindol).

PAH u onemocnění pojiva

Plicní arteriální hypertenze se nachází v menším počtu téměř u všech onemocnění pojivových tkání. U nemocných se sklerodermií je výskyt častější, popisován je v rozmezí 7–12 %, v průměru z řady studií činí pak výskyt 16 % [12]. U ohraničených forem sklerodermie je PAH příčinou úmrtí u více než poloviny nemocných, typický je výskyt u tzv. CREST syndromu [13]. Méně často se PAH nachází u difúzní formy sklerodermie, v těchto

případech je to většinou u nemocných s pozitivními antinukleárními protilátkami anti-U3-RNP. Prognóza nemocných se sklerodermií a PAH je nepříznivá a roční mortalita je uváděna až 30 %, u idiopatické PAH je to 15 %. Důležité je preventivní sledování stavu plicní cirkulace, bylo prokázáno, že u nemocných se středním tlakem 21–24 mm Hg mají vysoké riziko rozvoje PAH do 3 let, a musí být proto přísně sledováni [14].

PAH u infekce HIV

Prevalence PAH u nemocných s HIV zůstává stejná již řadu let a je odhadována na 0,5 %, před používáním vysoce aktivní léčby cílené na retroviry byla jednorocní mortalita nemocných s HIV a s PAH až 50 %. V současné době je prognóza významně lepší, 5 roků přežívá až 70 % nemocných s HIV a PAH, asi u 20 % nemocných se s léčbou zlepšují i hemodynamické parametry [15].

PAH provázející portální hypertenzi

U nemocných s portální hypertenzí se vyskytuje PAH (tzv. portopulmonální hypertenze) ve 2–6 %, rozvoj PAH nemá vztah k závažnosti jaterního onemocnění [16]. Prognóza je zde ovlivňována především stupni postižení jater a také kardiálním postižením. Rozdíly v udávaných hodnotách přežívání mezi Evropou a USA je dána především rozdílným stupněm jaterního postižení nemocných, kteří jsou do registrů sledování zařazováni – v USA jsou to nemocní s menším stupněm postižením, proto jsou i výsledky příznivější – 3leté přežívání v Evropě 40 %, v USA 64 %.

PAH u vrozených srdečních vad

V upravené klasifikaci PH je uvedena samostatná klasifikace PAH u vrozených srdečních vad (tab. 3), odhaduje se, že v současné době má PAH asi 10 % nemocných s vrozenou srdeční vadou [17]. Nově jsou také uvedena kritéria pro uzavírání zkratových vad s levo-pravým zkratem (tab. 4).

Tab. 3. Klinická klasifikace plicní arteriální hypertenze u vrozených srdečních vad

1. Eisenmengerův syndrom	Zahrnuje velké intrakardiální a extrakardiální defekty, které začínají jako zkratky ze systémové do žilní cirkulace s progresí do vzniku zvýšení plicní vaskulární rezistence (PVR), s reverzí zkratu na pulmonálně-systémový nebo bidirekcionální, s cyanózou, sekundární erytrocytózou
2. levo-pravé zkratky s možností korekce bez možnosti korekce	Zahrnuje střední až velké defekty, PVR mírně až středně zvýšenou, převažuje zkrat levo-pravý, cyanóza není přítomna.
3. plicní arteriální hypertenze provázející vrozenou vadu	Méně významná vada, která sama o sobě není příčinou významně vyšší přítomné PVR, klinický obraz podobný IPAHA, uzávěr defektu kontraindikován.
4. PAH vzniklá po operaci	Vrozená srdeční vada operována, ale PAH přetrvává ihned po operaci, nebo se rozvine měsíce až roky po operaci, bez jasné hemodynamicky významné léze. Klinicky často nepříznivý průběh.

Tab. 4. Kritéria pro uzávěr zkratu u nemocných s vrozenou srdeční vadou a PAH

PVRi, Woodovy jednotky/m ²	PVR, Woodovy jednotky	vhodnost korekce zkratu
< 4	< 2,3	ano
> 8	> 4,6	ne
4–8	2,3–4,6	individuálně v terciárních centrech

PVR – plicní vaskulární rezistence PVRi – index plicní vaskulární rezistence

PAH u schistosomiázy

PAH u schistosomiázy byla zařazena do první skupiny v roce 2008, schistosomiáza dnes představuje nerozšířenější příčinu vzniku PAH. Celosvětově je postiženo více než 200 miliónů nemocných, 10 % z nich trpí hepatosplenickou formou (20 miliónů nemocných) a z nich pak rozvine PAH 5 %, což je přibližně 1 milión nemocných. Mortalita dosahuje až 15 % do 3 roků od diagnózy onemocnění [18].

Skupina 2

Plicní hypertenze u onemocnění levého srdce

V této skupině nedošlo v klasifikaci ke změně proti klasifikaci z roku 2008, zůstává rozdělení na postižení systolické nebo diastolické funkce, třetí skupinu představují nemocní s chlopenními vadami. Nově byly zařazeny pouze stavy obstrukcí výtokového traktu levé komory srdeční a vrozené kardiomyopatie.

Skupina 3

Plicní hypertenze u onemocnění plic a při hypoxii

Také v této skupině nedošlo ke změnám, viz tab. 1.

Skupina 4

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH)

Další skupina, u které se klasifikace nezměnila, v literatuře přibývá pozitivních referencí o úspěšnosti chirurgické léčby této skupiny nemocných s PH, nově se objevují práce shrnující výsledky léčby využívající balonkové angioplastiky větví a. pulmonalis u nemocných, kteří nejsou indikováni k léčbě chirurgické (endarterektomie plicnice).

Skupina 5

Plicní hypertenze s nejasným nebo multifaktoriálním mechanismem vzniku

Poslední nesourodá skupina, do které byly ze skupiny první přesunuty chronické hemolytické anémie, a zůstává v ní řada dalších onemocnění. V této skupině nedošlo od klasifikace z roku 2008 kromě uvedeného k zásadním změnám, nově byla ještě zařazena segmentární plicní hypertenze.

Závěr

Klasifikace plicní hypertenze byla zavedena k rozdělení PH do skupin s podobným mechanismem vzniku, obdobnými změnami hemodynamiky a přístupy v léčbě. Zůstává 5 hlavních skupin: plicní arteriální hypertenze, plicní hypertenze u nemocí levého srdce, u onemocnění plic a při hypoxii, chronická tromboembolická plicní hypertenze a skupina s multifaktoriálním mechanismem vzniku. Vývoj diagnostiky a léčby v posledních letech doznal pozitivního vývoje u všech uvedených skupin PH.

Literatura

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D34–D41.
2. Lane KB, Machado RD, Pauculo MW et al. International PPH Consortium. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26(1): 81–84.
3. Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001; 68(1): 92–102.
4. Thomson JR, Machado RD, Pauculo MW et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- β family. *J Med Genet* 2000; 37(10): 741–745.
5. Loscalzo J. Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345(5): 367–371.
6. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM et al. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(1): 93–97.
7. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345(5): 325–334.
8. Soubrier F, Chung WK, Machado R et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D13–D21.
9. Savale L, Chamaus MC, Cottin V et al. Pulmonary hypertension with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012; 40(5): 1164–1172.
10. Montani D, Bergot E, Gunther S et al. Pulmonary hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2011; 125(17): 2128–2137.
11. Wijson KL, Zelig CM, Harvey JP et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol* 2011; 28(1): 19–24.
12. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(4): 453–459.
13. Stupi AM, Steen VD, Owens GR et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29(4): 515–524.
14. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65(4): 1074–1084.
15. Degado B, Yaici A, Le Pavec J et al. Long term effect of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33(1): 92–98.
16. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF et al. Prevalence of HIV-related pulmonary hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Care Med* 2008; 177(1): 108–113.
17. Engelfreit PM, Duffels MG, Möller T et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007; 93(6): 682–687.
18. Dos Santos Fernandez CJ, Jardim CV, Hovnanian A et al. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(9): 715–720.

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC
✉ aschermann@seznam.cz

II. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha
www.vfn.cz

Doručeno do redakce 9. 3. 2015

Přijato po recenzi 8. 4. 2015