

Risk stratification in pulmonary artery hypertension: the way to better outcomes

Riziková stratifikácia pri pľúcnej artériovej hypertenzii: cesta k lepším výsledkom

Luknár M, Lesný P, Gonçalvesová E

Kardiologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Luknár M, Lesný P, Gonçalvesová E. **Risk stratification in pulmonary artery hypertension: the way to better outcomes.** Cardiology Lett. 2019;28(1):26–32

Abstract. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease affecting small pulmonary arteries. It results in right ventricular pressure overload and failure. Despite the availability of new targeted pharmacologic treatment, PAH remains an incurable disease. The disease course is variable and it is thus necessary to identify patients with unfavourable prognosis. New tools for risk assessment both at initial presentation and at periodical examination have recently become available. They integrate individual risk markers. The aim of therapeutic measures is to achieve and maintain the low risk status. If this goal is not achieved, treatment escalation is recommended. The authors analyse recent approaches to risk assessment in PAH and its clinical importance for treatment decision making. Tab. 4, Ref. 22, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: pulmonary arterial hypertension – prognosis – stratification – risk – treatment

Luknár M, Lesný P, Gonçalvesová E. **Riziková stratifikácia pri pľúcnej artériovej hypertenzii: cesta k lepším výsledkom.** Cardiology Lett. 2019;28(1):26–32

Abstrakt. Pľúcna artériová hypertenzia (PAH) je vzácne ochorenie, ktoré postihuje drobné pľúcne artérie. Následkom je tlakové preťaženie a zlyhanie pravej komory. Napriek dostupnosti nových liekov ostáva PAH nevyliciteľná choroba. Priebeh ochorenia je variabilný, preto je potrebné identifikovať pacientov so zlou prognózou. K dispozícii sú nové nástroje hodnotenia rizika pri vstupnom aj kontrolnom vyšetrení počas liečby, ktoré integrujú jednotlivé rizikové markery. Cieľom liečebných opatrení je dosiahnutie a udržanie si nízkeho rizika úmrtia. Ak sa tento cieľ nedosiahne, je potrebné eskalovať liečbu. V článku autori analyzujú novšie spôsoby hodnotenia rizika pri PAH a ich klinický význam pre terapeutické rozhodovanie. Tab. 4, Lit. 22, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: pľúcna artériová hypertenzia – prognóza – stratifikácia – riziko – liečba

Pľúcna artériová hypertenzia (PAH) je vzácne ochorenie, ktorého základnou hemodynamickou črtou je prekapilárny charakter pľúcnej hypertenzie. Spolu s ďalšími syndrómami a chorobami patrí medzi stavy, ktoré spája nález pľúcnej hypertenzie. PAH (skupina I v klasifikácii pľúcnej hypertenzie)

obsahuje podskupiny (**tabuľka 1**), ktoré sa od iných druhov pľúcnej hypertenzie odlišujú podobným patofyziologickým mechanizmom, patologickeoanatomickým nálezom, klinickým obrazom, odpoveďou na liečbu a prognózou. Pri PAH dochádza v drobných pľúcnych tepnách k vazokonstrikcii,

Tabuľka 1 Zjednodušená klasifikácia pľúcnej hypertenzie a pľúcnej artériovej hypertenzie (upravené podľa 1)

1. Pľúcna artériová hypertenzia
1.1 Idiopatická
1.2 Hereditárna
1.3 Indukovaná liekmi a toxínmi
1.4 Asociovaná s:
1.4.1 ochoreniami spojivového tkaniva
1.4.2 infekciou humánneho imunodeficitu (HIV)
1.4.3 portálnou hypertenziou
1.4.4 vrodenými chybami srdca
1.4.5 schistozomiázou
1' Pľúcna venookluzívna choroba alebo pľúcna kapilárna hemangiomatóza (napríklad idiopatická, hereditárna, indukovaná liekmi, spojená s ochoreniami spojiva a iné)
1" Perzistujúca pľúcna hypertenzia novorodencov
2. Pľúcna hypertenzia pri postihnutí ľavostranných srdcových oddielov (napríklad systolická alebo diastolická dysfunkcia ľavej komory, chlopňové chyby ľavého srdca a iné)
3. Pľúcna hypertenzia pri pľúcnom postihnutí alebo hypoxii (napríklad chronická obštrukčná choroba pľúc alebo intersticiálne postihnutie pľúc a iné)
4. Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia a iné obštrukcie pľúcnice (napríklad vrodené stenózy pľúcnych tepien, angiosarkóm a iné)
5. PH s nejasnými alebo multifaktoriálnymi mechanizmami (napríklad hematologické, systémové alebo metabolické ochorenia a iné)

HIV – vírus humánneho imunodeficitu, PH – pľúcna hypertenzia

myointimálnej proliferácii, ako aj tvorbe drobných trombov. Dôsledkom týchto patologických zmien je strata efektívneho prievodu pľúcneho cievneho riečiska, nárast pľúcnej vaskulárnej rezistencie a afterloadu pravej komory (PK). Pacienti zvyčajne zomierajú na následky zlyhania PK (1, 2).

Priebeh ochorenia je variabilný. Existujú pacienti, ktorí napriek ťažkému hemodynamickému postihnutiu prežívajú v dobrom funkčnom stave mnoho rokov. Naopak, u niektorých osôb ochorenie rýchlo a nezadržateľne progreduje a končí fatálne už v krátkom čase po klinickej manifestácii. Jednou z najvýznamnejších úloh diagnostiky PAH je preto identifikovať pacientov, u ktorých má choroba tendenciu k rýchlej progresii.

V cielej farmakoterapii PAH sa v súčasnosti využívajú tri zásadné skupiny látok: analógy prostacyklínu a stimulátory prostacyklínového receptora IP; antagonisti endotelínu; a látky zvyšujúce koncentráciu oxidu dusnatého prostredníctvom inhibície jeho degradácie alebo stimulácie jeho tvorby (3).

Malá skupina pacientov tiež reaguje na podávanie kalciových antagonistov. Kuratívnu liečbu predstavuje transplantácia pľúc, jej dostupnosť je však výrazne obmedzená (1). Špecifická liečba PAH, ktorej účinnosť sa dokázala v prísne definovanej populácii pacientov s PAH, je finančne náročná. V Slovenskej republike je výrazne regulovaná a okrem kalciových antagonistov si vyžaduje súhlas zdravotnej poisťovne pacienta s úhradou jednotlivých liečiv.

Práce z ostatného obdobia ukazujú, že agresívna liečba pomocou kombinácií liečiv sa spája s lepšími výsledkami (4, 5, 6, 7). Kombinačná liečba sa použila predovšetkým u pacientov v pokročilejšej fáze ochorenia a s vyšším rizikom úmrtia. S nástupom nových poznatkov z registrových štúdií z reálnej klinickej praxe sa odhalili nové markery rizika a ich kombinácie, čo mení názor na posudzovanie rizika a voľbu liečebných postupov.

Individualizovaný odhad rizika úmrtia sa stáva základným argumentom, z ktorého vychádza voľba správneho terapeutického postupu. Existujú viaceré prístupy k rizikovej stratifikácii pacientov s PAH. Riziko možno posudzovať na základe prítomnosti, semikvantitatívneho alebo kvantitatívneho zhodnotenia jediného rizikového markera alebo väčšieho či menšieho súboru markerov, ktoré odrážajú rôzne determinanty ochorenia. Z časového hľadiska a z hľadiska reakcie na iniciálnu liečbu sa riziko môže hodnotiť pri vstupnom vyšetrení u neliečeného pacienta, ale aj s odstupom po určitom období cielej liečby. V tomto zmysle sa môže posudzovať prítomnosť alebo absolútna hodnota ukazovateľov rizika alebo ich zmena (**tabuľka 2**).

Riziková stratifikácia pri PAH

Identifikovalo sa veľké množstvo ukazovateľov, ktoré poukazujú na zlú prognózu pacientov (**tabuľka 3**). Prežívanie stále závisí aj od samotnej podskupiny PAH. V rámci 685 pacientov s PAH zaradených do monocentrickej registrovej štúdie mali najlepšie päťročné prežívanie pacienti s PAH spojenou s vrodenými chybami srdca (74,5 %). Spomedzi pacientov s idiopatickou PAH prežilo päť rokov 65,3 % a najhoršie päťročné prežívanie mali chorí s pľúcnou venookluzívnou chorobou (18,7 %) a PAH spojenou s chorobami spojiva (50,9 %). V univariačnej analýze sa ako prediktory horšieho prežívania ukázali funkčná trieda III alebo IV, vek viac než 50 rokov, mužské pohlavie a kratšia vzdialenosť prejdená pri

Tabuľka 2 Prístupy k hodnoteniu rizika pacienta s pľúcnou artériovou hypertenziou

Nástroje stanovenia rizika	Časové hľadisko
- jednotlivé ukazovatele - semikvantitatívne hodnotenie pomocou súboru viacerých ukazovateľov - kvantitatívne hodnotenie – rizikové skóre	- hodnotenie rizika pri vstupnom vyšetrení pri stanovení diagnózy - stanovenie rizika pri kontrolnom vyšetrení pri liečbe a) absolútna hodnota rizikových ukazovateľov b) zmena hodnoty rizikových ukazovateľov

Tabuľka 3 Prediktory prognózy a hodnotenie rizika podľa Európskej kardiologickej spoločnosti (1)

Determinanty prognózy ^a (odhad rizika jednoročnej mortality)	Nízke riziko < 5 %	Stredné riziko 5 – 10 %	Vysoké riziko > 10 %
Klinické znaky zlyhávania pravej komory	chýbajú	chýbajú	prítomné
Progresia symptómov	nie	pomalá	rýchla
Synkopa	nie	občasná synkopa	opakovaná synkopa
Funkčná trieda WHO	I, II	III	IV
6MTCH	> 440 m	165 – 440 m	< 165 m
Spiroergometria	pVO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65 % pred.) VE/VCO ₂ slope < 36	pVO ₂ 11 – 15 ml/min/kg (35 – 65 % pred.) VE/VCO ₂ slope 36 – 44,9	pVO ₂ < 11 ml/min/kg (< 35 % pred.) VE/VCO ₂ ≥ 45
Plazmatické hodnoty NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50 – 300 ng/l NT-proBNP 300 – 1 400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1 400 ng/l
Zobrazovacie vyšetrenia (echokardiografia, MR)	plocha PP < 18 cm ² bez perikardiálneho výpotku	plocha PP 18 – 26 cm ² žiadnen alebo minimálny perikardiálny výpotok	plocha PP > 26 cm ² perikardiálny výpotok
Hemodynamika	RAP < 8 mmHg CI ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65 %	RAP 8 – 14 mmHg CI 2,0 – 2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60 – 65 %	RAP > 14 mmHg CI < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60 %

6MTCH – šesťminútový test chôdzou, BNP – nátriuretický peptid typu B, CI – kardiálny index, PP – pravá predsieň, pVO₂ – spotreba kyslíka na vrchole záťaže, RAP – tlak v pravej predsieni, SvO₂ – kyslíková saturácia zmiešanej venóznej krvi, VE – ventilačný ekvivalent, WHO – Svetová zdravotnícka organizácia

šesťminútovom teste chôdzou. Podľa multivariačnej analýzy mali nezávislú prediktívnu hodnotu len vyšší vek, mužské pohlavie a kratšia šesťminútová vzdialenosť (2). Väčšina markerov prognózy odráža narušenie funkcie PK následkom tlakového preťaženia. Jedna štúdia s 248 pacientmi ukázala, že s prognózou súvisí index PK, ktorý integruje viaceré hemodynamické parametre dysfunkcie PK (index PK = tlak v pravej predsieni × pľúcna vaskulárna rezistencia/kyslíková saturácia zmiešanej venóznej krvi). Zložený ukazovateľ celkovej mortality a transplantácie pľúc sa vyskytoval častejšie u pacientov s vysokým indexom PK. Hodnota indexu PK > 91 nezávisle od veku identifikovala pacientov s horšou prognózou. V jednej novej štúdii bola vstupná hodnota nátriuretického peptidu typu B (BNP) viac než 340 pg/ml silným prediktorom päťročného prežívania pacientov s PAH (8).

Žiaden parameter sám však nedokáže poskytnúť dostatočnú prognostickú informáciu, ktorá by mohla slúžiť ako terapeutický cieľ (9). Ukazuje sa, že prognózu možno presnejšie predpovedať na základe integrovaného zhodnotenia súboru ukazovateľov z viacerých aspektov ochorenia – napríklad klinického, echokardiografického, laboratorného, hemodynamického či funkčného.

Európska kardiologická spoločnosť (ESC) vo svojich odporúčaniach, ktoré boli publikované v roku 2016, uvádza pri posudzovaní rizika mortality pri PAH nevyhnutnosť zhodnotiť ukazovatele z viacerých okruhov – „domén“. Tieto sa týkajú klinických prejavov zlyhávania PK, rýchlosti progresie symptómov, výskytu synkopy, funkčnej triedy, výsledku šesťminútového testu chôdzou, objektívnych ukazovateľov tolerance fyzickej záťaže získaných pri spiroergometrickom vyšetrení, nátriuretických peptidov a vybraných hemodynamických premenných (tabuľka 3). Pre jednotlivé ukazovatele sa uvádzajú hodnoty, ktoré sa na základe vedeckých pozorovaní spájajú

s vysokým, respektíve stredným a nízkym rizikom úmrtia počas jedného roka. Podľa distribúcie výskytu ukazovateľov v jednotlivých triedach rizika sa potom celkové riziko hodnotí ako nízke, stredné alebo vysoké. Odporúčania uvádzajú aj kvantitatívnu mieru rizika jednoročnej mortality. Nízke riziko definuje hodnota < 5 %, stredné riziko 5 až 10 % a vysoké riziko zodpovedá mortalite > 10 % (1).

Schéma stratifikácie rizika pri PAH podľa ESC sa však spája s viacerými limitáciami. Na priebeh a prognózu ochorenia môžu vplyvať aj ďalšie faktory, na ktoré tabuľka rizika neberie zreteľ, napríklad vek, pohlavie, liečba zameraná na PAH, podskupina PAH či pridružené ochorenia. Kvantitatívna miera rizika je stanovená na základe odhadov odborníkov a nebola prospektívne validovaná. Je tiež spochybiteľné, či možno označiť 5 % riziko jednoročnej mortality za nízke. Hodnotenie rizika týmto spôsobom je navyše do istej miery zjednodušené. Zjednodušenie spočíva predovšetkým v tom, že schéma nezohľadňuje možnú odlišnú prediktívnu silu jednotlivých kategórií, hodnôt ukazovateľov a rôznych kombinácií výsledkov.

Navyše nie je jasné, či uvedené faktory ovplyvňujú mortalitu rovnakým spôsobom aj vtedy, keď sú stanovené pri kontrolných vyšetreniach v rámci dlhodobého sledovania. ESC odporúča prehodnocovanie rizika v pravidelných intervaloch. Medzi základné otázky, ktoré je potrebné zodpovedať, patrí, či od ostatnej návštevy nastalo klinické zhoršenie, či prípadné zhoršenie možno pripísať samotnej PAH alebo pridruženým ochoreniam, či je funkcia PK stabilná a dobrá a či je aktuálny stav kompatibilný s dobrou prognózou. Pri prehodnocovaní prognózy odporúča ESC používať multidimenzionálny prístup podľa uvedenej schémy (tabuľka 3) (1). Prehodnocovanie rizika v pravidelných intervaloch a prispôbenie terapeutických rozhodnutí zatiaľ nebolo prospektívne schválené.

Publikované boli správy, že niektoré ukazovatele, napríklad funkčná trieda I alebo II, hodnota NT-proBNP $< 1\,800$ ng/l, kardiálny index $> 2,5$ l/min/m², alebo kyslíková saturácia zmiešanej venózne krvi z pľúcnice ≥ 65 % sa u pacientov s idiopatickou PAH spájali s dobrou prognózou aj pri kontrolných vyšetreniach počas dlhodobého sledovania. Takéto hodnotenie s časovým odstupom od stanovenia diagnózy (3 – 12 mesiacov) bolo vzhľadom na stanovenie rizika dokonca presnejšie než vstupné hodnotenie (10). Aj v už uvedenej analýze amerického registra bolo zníženie hodnoty BNP po jednom roku od vstupného vyšetrenia spojené s redukciou rizika mortality. Naopak, zvýšenie hodnoty BNP po jednom roku bolo spojené so zvýšením rizika úmrtia (8).

Overením platnosti rizikovej stratifikácie na základe Odporúčaní ESC sa zaoberalo niekoľko prác. Hlavným cieľom retrospektívnej analýzy švédskeho registra PAH (Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry, SPAHR) bolo otestovať diskriminačnú schopnosť uvedeného nástroja hodnotenia rizika. Ďalším cieľom bolo overiť potenciálnu prognostickú výhodu dosiahnutia nízkorizikového profilu pri kontrolnom vyšetrení. Analýza zahŕňala 530 pacientov s novodiagnostikovanou PAH. Údaje z kontrolnej návštevy (medián intervalu od vstupnej návštevy štyri mesiace) boli k dispozícii u 383 osôb. Sledovali a kvantifikovali sa tieto ukazovatele: funkčná trieda podľa WHO, NT-proBNP, vzdialenosť prejdenej pri šesťminútovom teste chôdzou, plocha pravej predsieni pri echokardiografickom vyšetrení, stredný tlak v pravej predsieni, prítomnosť perikardiálneho výpotku, kardiálny index a kyslíková saturácia zmiešanej venózne krvi z pľúcnice. Jednotlivé premenné sa v súlade s hraničnými hodnotami uvedenými v Odporúčaníach ESC (**tabuľka 3**) individuálne klasifikovali, pričom parametru v pásme nízkeho rizika bola pridelená číselná hodnota 1, stredného rizika hodnota 2 a vysokého rizika hodnota 3. Následne sa súčet všetkých hodnôt vydělil počtom použitých premenných a zaokrúhlil sa na najbližšie celé číslo. Na základe výslednej hodnoty (1, respektíve 2 alebo 3) sa pacient zaradil do príslušného rizikového pásma. Výpočty vychádzali jednak zo vstupného vyšetrenia, ale aj z kontrolného vyšetrenia pri liečbe s časovým odstupom. Jednoročné prežívanie na základe vstupného zhodnotenia predstavovalo v nízkorizikovej skupine 99 % a v strednej, respektíve vysokorizikovej skupine 83 %, respektíve 74 %. Mortalita v skupine stredného rizika bola teda vyššia než odhadovaná podľa odporúčaní ESC (5 – 10 %). Podobné rozdiely sa ukázali aj pre tri-, respektíve päťročné prežívanie. Pri analýze prežívania podľa prehodnotenia miery rizika pri kontrolnom vyšetrení pri liečbe sa ukázalo, že jednoročné prežívanie nízkorizikových pacientov bolo 99 % a pacientov so stredným, respektíve vysokým rizikom 91 %, respektíve 70 %. Prežívanie bolo priaznivé u pacientov, ktorí sa pri kontrolnom vyšetrení udržali v nízkorizikovom pásme alebo sa doňho presunuli z pôvodného pásma stredného alebo vysokého rizika. Naopak, dĺžka života bola kratšia u pacientov,

ktorí si zachovali stav vyššieho rizika, respektíve sa z pásma nižšieho rizika zhoršili (11).

Ďalšie údaje o význame rizikovej stratifikácie pacientov s PAH pochádzajú z retrospektívnej analýzy medzinárodného, prevažne nemeckého registra COMPERA, ktorý vznikol v roku 2007 a zbiera údaje o pacientoch užívajúcich špecifickú liečbu PAH. Do analýzy bolo zaradených 1 588 novodiagnostikovaných pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje zo vstupného vyšetrenia, z toho u 1 094 pacientov boli dostupné aj údaje z kontrolného vyšetrenia s odstupom 3 až 24 mesiacov od iniciácie špecifickej liečby. Nemeckí autori zvolili podobnú metodiku ako švédski. Riziková kategorizácia sa uskutočnila na základe zhodnotenia funkčnej triedy WHO, vzdialenosti prejdenej pri šesťminútovom teste chôdzou, hodnôt NT-proBNP/BNP, stredného tlaku v pravej predsieni, kardiálneho indexu a kyslíkovej saturácie zmiešanej venózne krvi z pľúcnice. Echokardiografické údaje do analýzy zahrnuté neboli. Jednotlivé hodnoty sa kategorizovali a celkové riziko sa hodnotilo podobným spôsobom ako vo švédskom súbore. Jednoročné prežívanie na základe vstupnej kategorizácie bolo v nízkorizikovej skupine 97 %, v skupine stredného rizika 90 % a vo vysokorizikovej skupine 79 %. Na základe prehodnotenia rizika pri kontrolnom vyšetrení bolo prežívanie v nízkorizikovej skupine 97 %, respektíve 92 % a 72 % v skupine so stredným a vysokým rizikom. Analýza dynamiky rizika v zmysle presunu z jednej rizikovej kategórie do inej jasne ukázala, že udržanie si nízkorizikového statusu, respektíve zlepšenie stavu na nízkorizikový sa spájalo s lepším prežívaním než udržanie si stavu stredného a vysokého rizika (12).

Autori retrospektívnej analýzy francúzskeho súboru zvolili odlišnú metodiku. Cieľom bolo zistiť súvislosť medzi počtom kritérií nízkeho rizika, ktoré sa dosiahli počas jedného roka od stanovenia diagnózy a dlhodobou prognózou. Súbor pacientov tvorilo 1 017 pacientov s novodiagnostikovanou idiopatickou alebo hereditárnou PAH, ako aj PAH indukovanou liekmi a toxínmi. Sledoval sa počet vybraných ukazovateľov priaznivej prognózy u jednotlivého pacienta (funkčná trieda podľa WHO I alebo II, vzdialenosť prejdenej pri šesťminútovom teste chôdzou > 440 m, tlak v pravej predsieni < 8 mmHg a kardiálny index $\geq 2,5$ l/min/m²), ktoré sa dosiahli do jedného roka od stanovenia diagnózy PAH. Počas sledovania s mediánom 34 mesiacov zomrelo 238 (23 %) pacientov. Každé zo štyroch nízkorizikových kritérií jednotlivo nezávisle predikovalo prežívanie bez transplantácie pľúc pri prvej reevaluácii. Počet nízkorizikových kritérií prítomných pri stanovení diagnózy aj pri prvej reevaluácii bol smerodajný pre riziko úmrtia alebo transplantácie pľúc. Ďalším významným nálezom bolo, že v podskupine pacientov so známou hodnotou nátriuretických peptidov bolo možné odlíšiť jednotlivé prognostické skupiny na základe počtu neinvazívnych kritérií v pásme priaznivej prognózy (funkčná trieda, výsledok šesťminútového testu chôdzou a koncentrácia BNP/NT-proBNP) prítomných pri

prvej reevaluácii. Počet ukazovateľov, ktorých hodnoty po jednom roku sledovania dosiahli pásmo nízkeho rizika, označoval osoby s dobrou prognózou lepšie než počet nízkorizikových kritérií pri vstupnom vyšetrení. Pacienti, ktorí si udržali len jedno alebo dve kritériá nízkeho rizika, mali dlhodobú prognózu horšiu než osoby, u ktorých sa vyskytovali tri alebo štyri takéto kritériá. Dlhodobé vyhliadky osôb s prítomnosťou všetkých štyroch kritérií nízkeho rizika boli zasa lepšie než pacientov spĺňajúcich tri kritériá (13).

Jedným z prvých systémov zameraných na kvantifikáciu rizika mortality na základe panelu viacerých ukazovateľov bol kalkulátor rizika REVEAL. Využíva parametre, ktoré sa ukázali ako nezávislé pozitívne alebo negatívne prediktory úmrtia pri analýze 2 716 pacientov s PAH zaradených do registra REVEAL v Spojených štátoch amerických (USA) (14): podskupinu PAH (spojená s ochorením spojiva, portopulmonálna, familiárna), komorbidity a demografické ukazovatele, funkčnú triedu podľa WHO, vybrané vitálne znaky, výsledok šesťminútového testu chôdzou, náatriuretické peptidy, echokardiografický nález perikardiálneho výpotku, difúznú kapacitu

pľúc pre oxid uhoľnatý a niektoré ukazovatele pravostrannej katetrizácie. Jednotlivým parametrom sa následne prideli bodové hodnoty, ktoré zvyšujú, ale aj znižujú celkové riziko. Kalkulátor na základe výsledného počtu bodov (skóre) stratifikuje pacientov podľa predpokladaného prežívania do piatich rizikových skupín (**tabuľka 4**). Toto skóre bolo úspešne prospektívne validované v odlišnej kohorte novodiagnostikovaných pacientov s PAH (15). Autori registra hodnotili aj prognostický dopad zmeny rizikového skóre po 12 mesiacoch od stanovenia diagnózy, ktorá vznikla na úkor ovplyvniteľných ukazovateľov (funkčná trieda, systolický tlak krvi, pulz, šesťminútový test chôdzou, hodnoty náatriuretických peptidov a prítomnosť perikardiálneho výpotku). Zistili, že vstupné skóre si síce zachovalo význam pre odhad prežívania, no prediktívny význam zmeny rizikového skóre pri kontrolnom vyšetrení po 12 mesiacoch liečby bol omnoho silnejší (16).

Uvedené analýzy dokumentujú, že zhodnotením rizika pomocou schémy integrujúcej vybrané jednoduché klinické, katetrizačné, laboratórne a ďalšie ukazovatele možno pomerne presne odhadnúť riziko úmrtia, respektíve potreby transplan-

Tabuľka 4 Rizikové skóre REVEAL. a) Tabuľka REVEAL; b) mortalita pri rôznych úrovniach rizika (15)

a)

Podskupina skupiny I pľúcnej hypertenzie podľa WHO	spojená s ochorením spojiva + 1	portopulmonálna + 2	familiárna + 2
Demografia a komorbidity	renálna insuficiencia + 1	muži > 60 rokov + 2	
Funkčná trieda WHO	I – 2	III + 1	IV + 2
Vitálne znaky	systolický tlak krvi < 110 mmHg + 1	srdcová frekvencia > 92/min + 1	
Šesťminútový test chôdzou	≥ 440 m – 1	< 165 m + 1	
BNP	< 50 pg/ml – 2	> 180 pg/ml + 1	
Echokardiogram	perikardiálny výpotok +1		
Funkčné vyšetrenie pľúc	% predikovanej DLCO ≥ 80 – 1	% predikovanej DLCO ≤ 32 + 1	
Pravostranná katetrizácia	mRAP > 20 mmHg počas posledného roka + 1	PVR > 32 Woodových jednotiek + 2	
celkové skóre = suma bodov + 6			

b)

Skóre	Riziko úmrtia	Ročné prežívanie (%)
1 – 7	nízke	95 – 100
8	priemerné	90 – 95
9	stredne vysoké	85 – 90
10 – 11	vysoké	70 – 85
≥ 12	veľmi vysoké	< 70

BNP – náatriuretický peptid typu B, DLCO – difúzna kapacita pľúc pre oxid uhoľnatý, PVR – pľúcna vaskulárna rezistencia, RAP – tlak v pravej predsieni, WHO – Svetová zdravotnícka organizácia

tácie pľúc u pacientov s novodiagnostikovanou PAH. Do popredia sa však dostáva význam kontrolného vyšetrenia po istom čase liečby – prognostická sila pre dlhodobú mortalitu takéhoto skóre sa zdá dokonca väčšia než vstupného skóre pri stanovení diagnózy. Skutočnosť, že uvedené práce využívajú obmedzený počet ukazovateľov rizika z tabuľky Odporúčaní ESC, otvára cestu zjednodušeniu hodnotenia rizika a následného terapeutického rozhodovania. Žiaden z uvedených systémov rizikovej stratifikácie však nie je dokonalý a všetky majú svoje limitácie, predovšetkým retrospektívny charakter validácie, limitovanú populáciu (napríklad prevaha idiopatickej PAH), nedostatočné „vyváženie“ ukazovateľov rizika či ignorovanie niektorých neovplyvniteľných faktorov (napríklad vek, základné ochorenie) (17).

Význam stanovenia rizika pacienta s PAH pre terapeutické rozhodovanie

Uvedené poznatky dokumentujú, že kľúčové je pomocou terapeutických opatrení dosiahnuť, aby sa pacient pri kontrolnom vyšetrení dostal do pásma nízkeho rizika a udržal sa v ňom.

K dispozícii sú lieky, ktoré sa zameriavajú na viaceré patofyziologické dráhy PAH, z čoho vychádza teoretický koncept používania ich kombinácií. Vedeckých dôkazov v prospech kombináčnej liečby, predovšetkým pre súčasné použitie antagonistov endotelínu a inhibítorov fosfodiesterázy 5 (macitentan a sildenafil, ambrisentan a tadalafil, riociguat a bosentan – napríklad štúdie SERAPHIN, AMBITION, PATENT-1) (4, 5, 18), ale aj látok ovplyvňujúcich prostacyklínovú dráhu s uvedenými liečivami (štúdia GRIPHON) (6) v ostatnom čase pribúda. Preto sa kombináčna liečba PAH stáva štandardom starostlivosti (3) a u každého pacienta, aj s relatívne nízkym vstupným rizikom, je potrebné uvažovať o iniciálnej kombináčnej liečbe. Vzhľadom na to, že reevaluácia rizika po úvodnej liečbe má ešte silnejší prediktívny význam než vstupné vyšetrenie, treba riziko včas prehodnotiť. Ak pacient napriek iniciálnej liečbe ostáva v pásme stredného rizika, odporúča sa eskalácia na trojkombináciu, respektíve pridanie ďalšieho lieku, ak bola pôvodne zvolená monoterapia. Ak pacient ostane v pásme vysokého rizika, odporúča sa pridať parenterálny prostanoïd. V prípade, že pacient napriek uvedeným terapeutickým opatreniam ostáva v pásme stredného alebo vysokého rizika, odporúča sa eskalácia liečby na maximálnu úroveň s využitím parenterálneho prostanoïdu, pričom u pacientov v najvyššom riziku sa odporúča jeho intravenózne podávanie. Pri strednom riziku možno tiež zvážiť selexipag, ktorý treba pri nedostatočnom efekte nahradiť subkutánnou alebo intravenóznou formou prostanoïdu. Rovnaký postup sa odporúča u pacientov, u ktorých sa dokumentuje zhoršenie rizika úmrtia. Monoterapia ostáva určená výhradne pre vybraných pacientov s nízkym rizikom morbidít a mortality

(3). Hľadajú sa tiež možnosti, ako ovplyvniť iné dráhy, ktoré sa zúčastňujú patogenézy PAH, pomocou liekov, ktoré sa používajú na liečbu iných ochorení. Ich praktické využitie však zatiaľ ostáva nejasné (19).

Vzhľadom na problémy, ktoré sa spájajú s podávaním analógov prostacyklínu (zložitosť aplikácie, riziko infekcie, nežiaduce účinky, psychologické aspekty, ekonomické hľadisko), býva kľúčovým terapeutickým rozhodnutím pridanie subkutánneho alebo intravenózneho prostanoïdu u pacientov s vysokorizikovým ochorením. Tieto prostanoïdy dokázali priaznivé účinky u pacientov s najzávažnejšími formami ochorenia (7, 20). Napriek tomu sa zdá, že sa v klinickej praxi používajú nedostatočne (21).

Osobitné postavenie v terapeutickom algoritme PAH má transplantácia pľúc. Potrebné je o nej iniciálne uvažovať včas, a to už v období, kedy sa u pacienta plánuje pridanie parenterálneho prostanoïdu. Reálnu terapeutickú možnosť predstavuje u pacientov na maximálnej trojkombináčnej liečbe vrátane parenterálneho prostanoïdu v uspokojivom dávkovaní, pričom prioritu by mali mať pacienti, ktorí napriek liečbe ostávajú v pásme stredného a vysokého rizika (3).

Záver

PAH je zriedkavé progredujúce invalidizujúce a smrteľné ochorenie. Napriek tomu, že v ostatných rokoch máme k dispozícii liečivá zamerané na viaceré patofyziologické dráhy, stále ostávajú veľké rezervy v priaznivom ovplyvnení osudu pacientov. Na druhej strane, priebeh ochorenia je individuálny a prognóza pacientov je veľmi heterogénna. U niektorých osôb je priebeh choroby pomalý a dlho sa udržujú v uspokojivom funkčnom štádiu. U iných pacientov choroba rýchlo smeruje k úmrtiu v dôsledku progresívneho zlyhania pravej komory. V ostatnom čase boli publikované viaceré nástroje hodnotenia prognózy a rizika mortality pacientov s PAH. Vychádzajú predovšetkým z retrospektívnych údajov z registrových štúdií a ich hodnotu je potrebné overiť v prospektívnych pozorovaniach vo viacerých populáciách pacientov. Napriek svojim limitáciám prinášajú možnosť kvantitatívneho hodnotenia rizika a redukujú rozsah subjektívneho faktora pri rizikovej stratifikácii, ktorý zohrával významnú úlohu v starších rizikových schémach. Predstavujú tak základný argument, o ktorý sa opiera terapeutické rozhodovanie.

Medicínske dôkazy naznačujú, že liečebným štandardom sa stáva iniciálna kombináčna liečba. Monoterapia je odôvodnená prakticky výhradne u vybraných pacientov v nízkom rizikovom pásme. Naopak, u pacientov v pásme najvyššieho rizika by sa liečba mala začať trojkombináciou obsahujúcou parenterálne prostanoïdy. Ak stav pacienta pri kontrolnom vyšetrení pri liečbe ostáva v pásme horšej prognózy, je potrebná eskalácia terapie, a to najmä vo forme pridania parenterálneho analógu prostacyklínu. Doteraz nevyriešeným problémom

ostáva predvídanie náhlej smrti a hodnotenie medicínskych a etických aspektov jej prevencie (22).

Literatúra

1. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67–119.
2. Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:957–967.
3. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1). pii: 1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018.
4. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–818.
5. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834–844.
6. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:37–47.
7. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014;43:1691–1697.
8. Frantz RP, Farber HW, Badesch DB, et al. Baseline and Serial Brain Natriuretic Peptide Level Predicts 5-Year Overall Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Data From the REVEAL Registry. *CHEST* 2018;154:126–135.
9. Gaine S, McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: tailoring treatment to risk in the current era. *Eur Respir Rev* 2017;26:170095.
10. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589–596.
11. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:4175–4181.
12. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50:pii 1700740.
13. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50:pii1700889.
14. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122:164–172.
15. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST* 2012;141:354–362.
16. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: A Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:356–361.
17. Benza RL, Farber HW, Selej M, et al. Assessing risk in pulmonary arterial hypertension: what we know, what we don't. *Eur Respir J* 2017;50:1701353.
18. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013;369:330–340.
19. Grinnan F, Trankle C, Andruska A, et al. Drug repositioning in pulmonary arterial hypertension: challenges and opportunities. *pulmonary circulation* 2019;9:1–18.
20. Delcroix M, Spaas K, Quarc R. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension: a plea for earlier parenteral prostacyclin therapy. *Eur Respir Rev* 2009;18:253–259.
21. Farber HW, Miller DP, Meltzer LA, et al. Treatment of patients with pulmonary arterial hypertension at the time of death or deterioration to functional class IV: insights from the REVEAL Registry. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:1114–1122.
22. Cirulis MM, Ryan JJ, Archer SL. Pathophysiology, incidence, management, and consequences of cardiac arrhythmia in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation* 2019;9:1–15.