

# Comment on 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

## Komentár k Odporúčaniam ESC/ERS pre diagnózu a liečbu pľúcnej hypertenzie 2022

Iveta Šimková<sup>1</sup>, Bibiana Kafková<sup>2</sup>, Juraj Podracký<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Pľúcna hypertenzia (PH) s odhadovanou prevalenciou asi 1 % predstavuje celosvetovo významný problém. Tento patofyziologický stav sa vyskytuje v rámci početných patogeneticky a etiologicky rozdielnych chorobných jednotiek, v prevažnej väčšine (> 90 %) ako následok kardiovaskulárnych a pľúcnych ochorení. Ostatné typy PH patria medzi zriedkavé závažné choroby. Spoločným menovateľom všetkých je skutočnosť, že pridruženie PH ku ktorejkoľvek chorobe znamená vždy zhoršenie prognózy. Správna, najmä včasná diagnostika a adekvátne liečba PH má preto mimoriadne dôležitú úlohu v manažmente širokého spektra ochorení a tak problematika PH predstavuje vysoko aktuálny medicínsky a súčasne spoločenský problém.

Európska kardiologická spoločnosť (ESC) a Európska respiračná spoločnosť (ERS) v roku 2022 pripravili v poradí štvrtú inováciu (2004, 2009, 2015) odporúčaní pre diagnostiku a liečbu PH („Odporúčania 2022“) (1). Tento 114-stranový

dokument zahŕňa znalosti o epidemiológii, patofyziológii, genetike, diagnostike a liečbe PH, založené na súčasných poznatkoch lekárskej vedy a výsledkoch medicíny dôkazov. Slovenská kardiologická spoločnosť (SKS), za ktorú sme tento dokument aj recenzovali (prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc.), už tradične v snahe rozšíriť najnovšie poznatky, a tak prispieť k zlepšeniu zdravotnej starostlivosti, venovala tejto problematike na XXVIII. kongrese SKS dve sekcie s cieľom implementovať nové odporúčania ESC (4. – 5. 10. 2023) (link na archív kongresu: <https://sks.sk/videoarchiv>) (MUDr. Milan Luknár, PhD., MUDr. Bibiána Kafková, prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc.), bezplatne distribuovala slovenský preklad (MUDr. Samuel Vysočanský) vreckovej podoby *Odporúčaní 2022* medzi svojich členov a v tomto čísle Cardiology Letters formou komentára poskytuje prehľad dôležitých zmien a ich dôsledkov pre každodennú klinickú prax. Originálny dokument v anglickom jazyku je v elektronickej podobe voľne

Z <sup>1</sup>Kliniky kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a. s., Bratislava, Slovenská republika a <sup>2</sup>I. kardiologickej kliniky LF UPJŠ a VÚSCH, a. s., Košice, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 4. decembra 2023; prijaté dňa 14. decembra 2023

**Adresa pre korešpondenciu:** prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC, FACC, Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a. s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: [simkova.iveta@gmail.com](mailto:simkova.iveta@gmail.com)

MUDr. Bibiána Kafková, I. kardiologická klinika LF UPJŠ a VÚSCH, a. s. Košice, Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovenská republika, e-mail: [bkafkova@vus.ch.sk](mailto:bkafkova@vus.ch.sk)

MUDr. Juraj Podracký, CSc., I. kardiologická klinika LF UPJŠ a VÚSCH, a. s. Košice, Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovenská republika, e-mail: [jpodracky@vus.ch.sk](mailto:jpodracky@vus.ch.sk)

dostupný na webovej stránke SKS (<https://www.sks.sk/odporucania>) a ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>). Kľúčové informácie sú spracované v podobe prehľadných indikačných tabuliek a schém algoritmov manažmentu a tie sú náplňou **vreckovej verzie Odporúčaní 2022**. Vzhľadom na vysoko špecifický manažment PH šírka a hĺbka potrebných vedomostí varíruje pri tej-ktorej odbornosti. A tak popri preštudovaní celého dokumentu za nevyhnutné považujeme osvojenie si minima v problematike PH, ktoré v našom príspevku uvádzame v **tabuľke 1** ako „**desatoro novinek v manažmente PH**“ (2). Po dôslednej analýze dokumentu hlavné zmeny a novinky, ktoré *Odporúčania 2022* oproti odporúčaniam 2015 prinášajú, si dovoľujeme postupne komentovať.

**Definícia PH** sa zmenila a aktuálne sa hranica pre PH posunula na úroveň **stredného tlaku v a. pulmonalis (mPAP) > 20 mmHg** (pôvodne 25 mmHg), a to v kontexte normálnych hodnôt v pľúcnom riečisku ( $14 \pm 3$  mmHg) a ich prognostického významu. Spolu s hodnotou **pľúcnej cievnej rezistencie (PVR) > 2 W.j.** (pôvodne > 3 W.j.) sa klasifikuje ako prekapilárna PH. Táto nižšia hodnota reflektuje stále rastúce dôkazy, že normálne hodnoty PVR sú  $\sim 0,9 \pm 0,4$  W.j., ako aj skutočnosť, že hodnoty  $PVR > 2,2$  W.j. sa spájajú s vyššou mortalitou (3). Navyše sa zavádza pojem záťažovej PH s cieľom

identifikovať skoršie štádiá PH alebo pľúcnej cievnej choroby u rizikových pacientov.

**Pľúcna artériová hypertenzia (PAH)** sa v rámci novej definície hemodynamicky charakterizuje ako prekapilárna PH (mPAP > 20 mmHg, PAWP  $\leq 15$  mmHg a PVR > 2 W.j.), pri absencii iných príčin prekapilárnej PH ako CTEPH alebo PH asociovaná s pľúcnyimi ochoreniami.

Napriek novým hraniciam pre PH *Odporúčania 2022* neprinášajú žiadne liečebné konzekvencie pre pacientov s mPAP medzi 21 – 24 mmHg a PVR medzi 2 – 3 W.j., podobne ako u tých so záťažovou PH s odôvodnením, že doposiaľ nie je zrejmý benefit a vyžaduje ďalšie dôkazy v štúdiách. O liečbe týchto pacientov sa rozhodne na základe individuálneho posúdenia rizika (napríklad u pacientov so systémovou sklerózou, hereditárnou PAH, ...).

**Klinická klasifikácia PH** sa naďalej opiera o základné členenia na päť základných skupín. V jednotlivých skupinách sa však uskutočnili nasledovné zmeny:

1. V skupine 1 PAH sa podskupina 1.1 idiopatická PH rozčlenila na dve: non-respondéri a akútne respondéri vo vazodilatačnom teste, pričom aj časť pacientov s hereditárnou PAH a PAH asociovanou s liekmi a toxínmi môžu byť akútnymi respondérmi. Do skupiny 1. boli vrátené 1.5. PH so znakmi venózneho a kapilárneho

**Tabuľka 1 Desatoro novinek v manažmente pľúcnej hypertenzie**

1. Nová **definícia**: PH > 20 mmHg a definícia PAH obsahuje PVR > 2 W.j. a tlak v zaklinení (PCWP)  $\leq 15$  mmHg.
2. **Klasifikácia PH**: 5 základných skupín ostáva, dôraz sa kladie na dôslednú diferenciálnu diagnózu medzi jednotlivými skupinami, keďže sa medzi nimi liečebná stratégia fundamentálne odlišuje.
3. Včasná **diagnóza** PH v troch krokoch: podozrenie lekármi v prvej línii, detekcia echokardiografiou, potvrdenie v PH centrách pravostrannou katetrizáciou srdca, pri závažnej PH, PAH a CTEPH rýchle odoslanie do PH centier („fast-track referral“).
4. **Hodnotenie rizika v čase diagnózy**: PAH bez kardiopulmonálnej komorbidity a bez vazoreaktivity pomocou 3-strata modelu a iniciácia kombinačnou liečbou.
5. **Hodnotenie rizika počas sledovania** s reevaluáciou pomocou 4-stupňového modelu, eskalácia začiatkovej kombinačnej liečby, ak sa pri nej nedosiahol nízkorizikový profil.
6. **Fenotypizácia** za účelom správnej liečebnej stratégie, u pacientov s PAH s komorbiditami iniciovať liečbu len monoterapiou, eskalácia vysoko individuálne.
7. Pri **PH asociovannej s ochorením ľavého srdca** s ťažkou prekapilárnou zložkou (napríklad PVR > 5 W.j.) sa odporúča individuálny prístup k liečbe, podobne pri
8. „**Závažnej**“ PH asociovannej s pľúcnyimi ochoreniami a/alebo hypoxiou (podľa definície s PVR > 5 W.j.). Pri PH asociovannej s intersticiálnymi pľúcnyimi chorobami možno zvážiť inhalačný treprostínol.
9. Pri **CTEPH** využívať multimodálny prístup v liečbe (pľúcna endarterektómia, balóniková pľúcna angioplastika a špecifická farmakoterapia).
10. **Centralizácia starostlivosti** na multidisciplinárnom základe do špecializovaných centier poskytujúcich popri zdravotnej starostlivosti aj edukáciu a výskum.

postihnutia (pľúcna venookluzívna choroba / PVOD a pľúcna kapilárna hemangiomatóza / PCH) a 1.6. perzistujúca PH novorodencov.

2. V skupine 2 PH asociovaná s LHD došlo k zjednodušeniu na podskupinu srdcového zlyhávania, chlopňových chýb a kardiovaskulárnych stavov vedúcich k postkapilárnej PH.
3. V skupine 3 PH asociovaná s ochoreniami pľúc a/alebo hypoxiou sa klasifikácia sprehľadnila. Kategorizuje sa na základe PVR (pozri nižšie).
4. V skupine 4 PH asociovaná s obštrukciou pľúcnych artérií došlo opäť len k zjednodušeniu na 2 podskupiny, kde CTEPH ostáva dominantnou.
5. V skupine 5 PH opäť ide len o formálne prerozdelenie.

**Diagnostika a skríning PH** je v *Odporúčaníach 2022* v novej podobe. Hlavnými cieľmi je včasná identifikácia pacientov s možnou PH a odhalenie jej príčiny, ďalej u pacientov s vysokou pravdepodobnosťou PAH, CTEPH alebo iných foriem závažnej PH rýchle poukázanie na špecializované pracovisko pre PH (PH centrum) („*Fast-track referral*“). Včasná detekcia nezávisle od základného ochorenia je kľúčová a odporúča sa tento trojkrokový algoritmus: 1. **podozrenie** na PH na základe vyšetrení vrátane EKG a NTpBNP najčastejšie všeobecným lekárom, 2. **detekcia** PH na základe pneumologického a kardiologického vyšetrenia, kde kľúčová je echokardiografia (ECHOKG) – hranicou pre detekciu pravdepodobnosti PH i napriek zmene definície PH ostáva TRV > 2,8 m/s. 3. **potvrdenie** PH na špecializovanom pracovisku. Opätovne sa zdôrazňuje význam spolupráce medzi lekármi prvej línie, špecialistami a PH centrami. **Skríning** PH sa odporúča u **asymptomatických** pacientov vo vysoko rizikových skupinách (pacienti so systémovou sklerózou, mutáciami v géne BMPR2, pred transplantáciou pečene, prvostupňoví príbuzní pacientov s hereditárnou PAH), u **symptomatických** chorých s portálnou hypertenziou, infekciou HIV, ochoreniami spojiva a u pacientov po prekonaní pľúcnej embólie a s rizikovým profilom pre CTEPH (4, 5).

#### Riziková stratifikácia a ciele liečby

v *Odporúčaníach 2022* boli podrobené revízii. Ústredným cieľom liečebnej stratégie je dosiahnuť a/alebo udržať chorého v nízko rizikovom stave. Preto

**stanovenie rizika úmrtia do blízkeho obdobia je zásadnou podmienkou pre správny výber liečebnej stratégie.**

Pre komplexné hodnotenie prognózy sa pri **iniciálnom vyšetrení** ponechal, ale **aktualizoval trojstupňový model rizikovej stratifikácie** s prítvrdnením ročnej mortality: nízke riziko s odhadovanou ročnou mortalitou < 5 % ostalo, stredné riziko s ročnou mortalitou 5 – 20 % (pôvodne 5 – 10 %) a vysoké riziko s ročnou mortalitou > 20 % (pôvodne > 10 %). Model integruje parametre **klinické, biochemické, zobrazovacie** (ECHOKG s novým kombinovaným parametrom – TAPSE/sPAP; MRI), **hemodynamické, záťažovej kapacity, biochemické, kvality života**. Úplnou novinkou je **štvorstupňový model** odporúčaný pre **ambulantné sledovanie a reevaluáciu**, ktorý obsahuje **tri neinvazívne parametre**: funkčnú triedu WHO, šesťminútový test chôdzou a BNP / NTproBNP. Pacientov klasifikuje do štyroch úrovní rizika: **nízke, nižšie stredné, vyššie stredné a vysoké**. Rozdelením najväčšej populácie pacientov v strednom riziku sa táto stratifikácia stala senzitivnejšou na zmeny počas sledovania a umožňuje optimalizovať liečbu.

**Liečba PAH. 1. Všeobecné opatrenia:** novinkou je odporúčaná imunizácia aj proti SARS-CoV-2, suplementácia železa v prípade sideropenickej anémie. Antikoaguláciu možno zvážiť na základe individuálneho posúdenia. K liekom, ktorých podávanie sa neodporúča, ako ACEi, ARB, ARNI, betablokátory a ivabradín, pribudli SGLT-2 inhibítory, avšak s výnimkou, ak sú indikované v liečbe komorbidít. **2. Farmakologická liečba PAH** sa zakladá na už štandardne akceptovaných molekulách: blokátory kalciových kanálov u akútnych respondérov v teste vazoreaktivity a PAH špecifické lieky: agonisty endotelínových receptorov (ERA), inhibítory PDE5 (PDE5i) a stimulátor solubilnej guanylátcyklázy (sGCs), prostacyklínové analógy (PCA) a agonisty prostacyklínového receptora (PRA). Perspektívou sú nové lieky: sotatercept (fúzny proteín znižujúci účinok rastových faktorov, členov superrodiny TGF-β, a tak obnovujúci rovnováhu medzi pro- a antiproliferatívnymi procesmi), ktorý sa v roku 2024 bude uchádzať o schválenie EMA a ralinepag (agonista prostacyklínových receptorov).

**Stratégia liečby.** Na rozdiel od *Odporúčaní 2015* všetci pacienti s idiopatickou PAH/hereditárnou PAH/PAH asociovanou s liekmi/toxínmi a PAH asociovanou s ochoreniami spojiva bez kardiopulmonálnych komorbidít majú byť od začiatku liečenia **iniciálnou kombináciou** PAH špecifických liekov: pri nízkom a strednom riziku sa iniciálne odporúča dvojkombinácia perorálnych liekov ERA + PDE5i (nie iniciálna trojkombinácia), pri vysokom riziku sa má zvážiť iniciálna trojkombinácia obsahujúca i.v. alebo s.c. PCA. Efekt liečby a riziko pacienta sa pravidelne vyhodnocuje **na základe nového štvorstupňového modelu**. Ak sa nedarí iniciálnou perorálnou kombináciou dosiahnuť nízkorizikový status, odporúča sa eskalácia liečby (pri nižšom strednom riziku pri kombinácii ERA/PDE5i sa má zvážiť pridanie PRA, môže sa zvážiť výmena PDE5i za sGCs, pri vyššom strednom alebo vysokom riziku sa má zvážiť pridanie s.c./i.v. PCA a posúdiť možnosť transplantácie pľúc).

V ostatných rokoch sa priemerný vek pacientov s novodiagnostikovanou PAH zvyšuje, s čím sa spája vyšší počet a väčšia závažnosť pridružených ochorení. PH, ktorá spĺňa kritériá PAH, avšak sa spája s viacerými pridruženými ochoreniami srdca alebo pľúc, sa označuje v *Odporúčaniach 2022* ako **PAH s kardiopulmonálnymi komorbiditami**. Rozlišujú sa dva fenotypy. Pre **PAH s fenotypom ľavého srdca** je typický vyšší vek, prevaha ženského pohlavia a prítomnosť rizikových faktorov srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou LK. Liečba ERA sa v tomto prípade spája s vyšším rizikom retencie tekutín. **PAH s kardiopulmonálnym fenotypom** sa vyznačuje nízkou difúznou kapacitou pre CO (< 45 % predikovaných hodnôt), hypoxémiou, významnou fajčiarskou anamnézou a rizikovými faktormi postihnutia ľavého srdca, dominanciou mužského pohlavia. Špecifická liečba tohto typu PAH môže spôsobiť pokles periférnej saturácie kyslíkom. Obidva uvedené typy PAH menej reagujú na špecifickú farmakoterapiu, pravdepodobnosť prerušenia liečby pre intoleranciu je vyššia, pravdepodobnosť dosiahnutia úrovne nízkého rizika je nižšia a riziko úmrtia je vyššie než pri PAH bez kardiopulmonálnych komorbidít. Liečba by sa mala začínať opatrne, vo forme monoterapie PDE5i alebo ERA.

V našom príspevku považujeme za nevyhnutné samostatné komentovanie niektorých zreteľa hodných zmien v rámci niektorých skupín / podskupín PH.

**Skupina 1 PAH** ako zriedkavé ochorenie s incidenciou 6 a prevalenciou 48 – 55 prípadov / milión dospelých, je v súčasnosti stále častejšie diagnostikované aj u pacientov starších ako 65 rokov s kardiovaskulárnymi komorbiditami (dáta z medzinárodných registrov). Vyššie komentované novinky ku diagnostickej a liečebnej stratégii v plnom rozsahu platia pre túto skupinu. Najčastejším podtypom PAH ostáva idiopatická, nasledovaná asociovanou s ochoreniami spojiva, s VCHS a portálnou hypertenziou. Asociácia PAH s liekmi/toxínmi za definitívnu sa považovala pri aminorexe, benfluorexe, dexfenfluramíne, fenfluramíne, toxickom repkovom oleji, pribudli dasatinib a metamfetamín. Pri tejto podskupine, ako aj asociovanou s HIV infekciou a portálnou hypertenziou sa odporúča iniciálne len monoterapia a sekvenčná kombinačná liečba. Špecifickou podskupinou je PAH asociovaná s VCHS, ktorá postihuje 5 – 10 % spomedzi všetkých pacientov s VCHS s nezmenenou klasifikáciou na štyri podskupiny. Pľúcna hemodynamika pri VCHS je odlišná, jej hodnotenie vyžaduje špecifický prístup (podrobnejšie v *Odporúčaniach ESC* pre manažment VCHS v dospelosti z roku 2020) (6). Základný význam má PVR, keďže determinuje pri skratových chybách liečebný postup. *Odporúčania 2022* sprísnilo oproti 2015 kritérium PVR pre uzáver skratu s  $Q_p/Q_s > 1,5$ , ktorý je jasne indikovaný pri  $PVR < 3$  W.j.. Ak  $PVR > 5$  W.j. pri liečbe neklesne, uzáver je kontraindikovaný. Šedá zóna 3 – 5 W.j. vyžaduje individuálny prístup v PH centre, respektíve v centre pre VCHS s citlivým zhodnotením najmä  $Q_p/Q_s$ , prípadne rozhodnutím o stratégii „treat and repeat“, respektíve rozhodnutím o uzávere s ponechaním fenestra.

**Skupina 2 PH asociovaná s ľavostranným srdcovým ochorením.** Ochorenie ľavého srdca (LHD) je hlavnou príčinou PH a zodpovedá za 65 – 80 % prípadov, pričom za ostatných 20 rokov došlo k zdvojnásobeniu tejto populácie. Ide o postkapilárnu PH podľa *Odporúčaní 2022* de novo definovanú ako  $mPAP > 20$  mmHg a  $PAWP > 15$  mmHg.

V rámci tejto skupiny sa rozlišujú **dva fenotypy PVR**: izolovaná postkapilárna PH (IpcPH;  $PVR \leq 2$  W.j.) a kombinovaná pre- a postkapilárna PH (CpcPH;  $PVR > 2$  W.j.). Na rozlíšenie medzi IpcPH a CpcPH sa už neodporúča používať gradient diastolického tlaku, a to v dôsledku protichodných údajov na prognózu.

PH a dysfunkcia PK sa bežne vyskytujú u pacientov s LHD a spájajú sa so zvýšenou morbiditou a mortalitou, teda so zlou prognózou. Preto *Odporúčania 2022* zavádzajú pre RHC dve nové indikácie:

- u pacientov so závažnou trikuspidálnou regurgitáciou s alebo bez LHD pred chirurgickou alebo katetrizačnou intervenciou
- pri podozrení na CpcPH s ťažkou prekapilárnou zložkou, kde ďalšie informácie pomôžu pri rozhodovaní o liečbe. Podobne ďalšie testovanie počas RHC môže pomôcť odhaliť pacientov so srdcovým zlyhaním so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (HFpEF) s normálnym alebo hraničným pokojovým tlakom v zaklinení (PAWP), ale abnormálnou odpoveďou na fyzické zaťaženie alebo tekutinovú záťaž. RHC naďalej nie je indikované u pacientov s vysokou pravdepodobnosťou LHD ako hlavnej príčiny PH alebo so základným LHD a miernou PH.

Skupina 2 zahŕňa široké spektrum pacientov so srdcovým zlyhaním, s chlopňovými chybami či vrodenými alebo získanými kardiovaskulárnymi ochoreniami vedúcimi k postkapilárnej PH. *Odporúčania 2022* dôrazne vyžadujú presnú diagnostiku LHD a optimalizáciu jej liečby, hodnotenie PH a fenotypizáciu pacienta pred zvažovanou RHC. Súčasne poskytujú praktický klinický nástroj na fenotypizáciu a tak pomáhajú rozhodnúť o výške pravdepodobnosti PH a o indikácii, ktorí pacienti by mali podstúpiť komplexné vyšetrenie PH vrátane RHC. Používa sa kombinácia viacerých premenných – anamnestických, klinických príznakov a znakov a špecifických multimodalitných zobrazovacích nálezov. Pri diagnostike HFpEF ako vyvolávajúcej príčiny PH sa používajú validované skórovacie systémy. Primárna terapeutická stratégia pri PH asociovanej s LHD vyžaduje optimálnu liečbu základného ochorenia vrátane novších modalít (SGLT2, ARNI), ktoré prostredníctvom reverznej

remodelácie ľavej komory môžu mať potenciál znížiť tlak v pľúcnom riečisku. Naďalej platí, že špecifické lieky schválené na PAH sa neodporúčajú u pacientov s LHD a PH. *Odporúčania 2022* nepriniesli žiadne pre alebo proti používaniu PDE5i u pacientov s HFpEF a CpcPH. Na jednej strane vazodilatácia môže viesť k pľúcnemu edému, na druhej strane v malej randomizovanej štúdii u pacientov s prevažne CpcPH pri LHD sildenafil zlepšil hemodynamiku, funkciu PK a kvalitu života. Preto v prípade závažnej prekapilárnej zložky ( $PVR > 5$  W.j.) by mal byť prístup k liečbe individualizovaný a mal by sa realizovať v PH centre. Na rozdiel od toho existuje jasné odporúčanie nepoužívať PDE5i u pacientov s HFpEF, ktorí majú IpcPH. Rozlíšenie medzi PH asociovanou s LHD, osobitne typu HFpEF a inej formy PH (ako PAH, CTEPH a podobne), môže byť veľmi ťažké najmä u pacientov vo vyššom veku a s komorbiditami.

**Skupina 3 PH asociovaná s ochoreniami pľúc a/alebo hypoxiou** sa často pozoruje u pacientov s pľúcnymi ochoreniami ako chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) a/alebo emfyzém, intersticiálna choroba pľúc, hypoventilačné syndrómy a hypoxia, pretože tieto spôsobujú v rôznej miere remodeláciu dýchacích ciest, pľúcneho parenchýmu a pľúcnych ciev a tak môžu viesť k PH. PH sa v tejto skupine **kategorizuje na základe PVR** na dve skupiny: 1. nie-ťažká PH s  $PVR \leq 5$  W.j. a 2. ťažká PH s  $PVR > 5$  W.j. Až 70 % pacientov s pľúcnymi chorobami nemá PH, 20 % má nie-ťažkú PH a 5 – 10 % chorých má ťažkú PH. Takáto klasifikácia v porovnaní s predchádzajúcou z roku 2015 založenou na mPAP a CI lepšie koreluje s prognózou pacienta.

Pri podozrení na PH sa odporúča realizovať ECHOKG a výsledky interpretovať spolu s vyšetrením krvných plynov, funkčného vyšetrenia pľúc vrátane DICO a CT vyšetrenia. RHC sa odporúča v prípade, že jej výsledok ovplyvní terapeutický postup.

Liečebný manažment sa zakladá predovšetkým na optimalizácii liečby základného pľúcneho ochorenia, vrátane DDOT a po vyčerpaní štandardnej liečby posúdiť možnosť transplantácie pľúc. Stále nie je jasné, či užívanie liekov schválených na PAH môže mať priaznivý účinok v skupine 3 PH. Pri ťažkej PH sa odporúča individuálny terapeutický prístup. Novinkou

*Odporúčania 2022* je u pacientov s intersticiálnym pľúcnym ochorením a ťažkou PH možnosť liečby inhalačným treprostinilom, podobne ako p.o. PDE5i (sildenafil), ale len na základe individuálneho posúdenia v PH centre. U pacientov s CHOCHP a PH sa všeobecné použitie liečby schválenej pre PAH pre chýbajúce randomizované štúdie neodporúča a preferovaný je individuálny prístup. V skupine 3 PH pacientov s nie-ťažkou PH ( $PVR \leq 5$  W.j.) sa PAH špecifická liečba nemá ani zvažovať. U pacientov s ťažkou PH, ktorá nezodpovedá základnému pľúcnemu ochoreniu, sa diskutuje o tzv. „pľúcno-vaskulárnom fenotype“, ktorý môže byť ťažké odlíšiť od PAH s komorbidnou CHOCHP.

**Skupina 4 PH asociovaná s obštrukciou pľúcnych artérií.** Dominantnou podskupinou je CTEPH, ktorá je potenciálne liečiteľná chirurgicky pľúcnou endarterektómiou (PEA), na druhej strane neliečená má v priebehu piatich rokov v 90 % fatálny priebeh. V etiopatogenéze CTEPH popri prekonanej pľúcnej embólii sa vyzdvihuje profil pacienta rizikový pre CTEPH (prítomnosť rizikových faktorov a predisponujúcich okolností) a remodelácia malých muskulárnych pľúcnych artérií s progresívnym priebehom (7). Diagnostika choroby sa síce obohatila o niekoľko zobrazovacích modalít, ale za štandardný a efektívny postup sa stále považuje V/P sken a CT a DSA pulmoangiografia. *Odporúčania 2022* prinášajú významnú inováciu **liečebného algoritmu CTEPH** s dôrazom na **multimodálny prístup**, hoci nenahraditeľné ostáva vyhodnotenie operability, lebo jedine PEA dokáže normalizovať pľúcnu hemodynamiku, poskytnúť významné klinické zlepšenie aj signifikantné predĺženie života, ako sme dokumentovali v multicentrickom registri. U pacientov s inoperabilnou CTEPH (asi 30 – 40 % všetkých CTEPH pacientov) alebo s perzistentnou / rekurentnou PH po PEA (14 – 31 % operovaných pacientov) *Odporúčania 2022* popri PEA a liečbe riociguátom zaradili ďalšie liečebné modalitty, a to:

- balónikovú pľúcnu angioplastiku (BPA), ktorú v týchto indikáciách etablovali ako liečebnú metódu rovnocennú s PEA. BPA vyžaduje viaceré sedenia a expertízu vo veľkoobjemových centrách,
- rozšírenie farmakoterapie popri riociguáte aj na parenterálny treprostinil. Obidva lieky preukázali

v týchto situáciách účinnosť vzhľadom na konkomitantné postihnutie malých ciev ako pri PAH. Priaznivé výsledky liečby v zmysle zlepšenia hemodynamiky u inoperabilných pacientov a tých s pooperačnou perzistentnou PH sa potvrdili multicentricky, vrátane našich pacientov (8, 9).

Prioritu / následnosť týchto dvoch liečebných postupov (BPA, respektíve medikamentózna liečba) štúdie jednoznačne nepreukázali, ale u pacientov s  $PVR > 4$  W.j. predliečenie riociguátom viedlo k menej častému výskytu závažných nežiaducich účinkov súvisiacich s BPA. Algoritmus liečby CTEPH je založený na multimodalitnom prístupe (PEA, BPA, špecifická liečba), ktorý sa prispôbuje individuálnej mixtúre anatomických lézií (proximálne, segmentálne, subsegmentálne a distálne uložených) u konkrétneho pacienta. Doživotná antikoagulácia warfarínom ostáva zlatým štandardom, *Odporúčania 2022* však poukazujú na rastúce dôkazy, že NOAK by sa mohli stať bezpečnou alternatívou (okrem antifosfolipidového syndrómu).

CTEPH je všeobecne poddiagnostikovaná závažná komplikácia pľúcnej embólie. *Odporúčania 2022* a *Odporúčania 2019 pre pľúcnu embóliu* nevyžadujú rutinnú dispenzarizáciu po prekonaní pľúcnej embólie, ale kladú veľký dôraz na reevaluáciu (echo, V/P sken, NT-proBNP) pacientov s pretrvávajúcimi symptómami alebo s novými ťažkosťami v období 3 – 6 mesiacov po pľúcnej embólii. Rovnako dôležitým je u asymptomatických pacientov vyhodnotenie rizikového profilu pre CTEPH a týchto manažovať rovnako ako symptomatických (7). V prípade perzistencie defektov pri V/P skene (mismatch) a/alebo echo znakov pre PH po trojmesačnej antikoagulačnej liečbe *Odporúčania 2022* indikujú odoslať pacienta do CTEPH centra, na Slovensku v NÚSCH, a. s.

## Záver

Pľúcna hypertenzia sa vyskytuje v rámci početných patogeneticky a etiologicky rozdielnych chorobných jednotiek, dominantne asociovaných s kardiovaskulárnymi a pľúcnymi ochoreniami, v necelých 10 % v podobe zriedkavých závažných

chorôb. Diagnostický a terapeutický algoritmus a manažment pacientov s PH je pomerne komplikovaný a náročný odborne, metodologicko-technicky a organizačne. Jeho špecifiká, predovšetkým tých zriedkavejších foriem PH, vyžadujú centralizáciu pacientov na špecializované pracoviská, ktorých skúsenosti a technická vybavenosť umožňujú poskytovanie zdravotnej starostlivosti na adekvátnej úrovni.

V našej krajine od všeobecne prvých Odporúčaní ESC z roku 2004 a zverejnenia komentára k nim v tomto časopise (Šimková I, Goncalvesová E, Hájková M, Poprac P. Komentár k Odporúčaniam ESC pre diagnostiku a liečbu PAH. *Cardiol.* 2005;14(4):201-204) došlo k obrovskému progresu v komplexnom manažmente PH, vrátane invazívnej diagnostiky a špecifickej farmakoterapie, ktorý aktuálne na vysokej odbornej úrovni poskytujú všetky tri slovenské kardiovaskulárne ústavy, geograficky dobre rozmiestnené cez celú SR.

Najdlhšiu tradíciu (prvý pacient liečený špecifickou farmakoterapiou v roku 2006) a aj najširší záber má NÚSCH, a. s. v Bratislave, v ktorom tri pracoviská pokrývajú nielen celú diagnostickú škálu PH a jej komplexný manažment, ale aj celú vekovú škálu od novorodeneckého veku po pokročilú starobu. **Klinika kardiológie LF UK a NÚSCH, a. s. a Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca NÚSCH, a. s.**, v ktorom sídli **Centrum pre PAH**, a tak komplexne manažuje prvú podskupinu PH, sa ďalej na špičkovej úrovni venuje diferenciálnej diagnóze PH, pokročilému srdcovému zlyhaniu a všetkým možnostiam jeho liečby (popri medikamentóznej, podporné srdcové systémy a transplantačná liečba). Na **Klinike kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a. s.** a na **Oddelení pre vrodené chyby srdca v dospelosti NÚSCH, a. s.** sídli **Centrum pre CTEPH a Centrum pre VCHS**, a tak zastrešuje problematiku PAH asociovanú s VCHS a 4. podskupinu PH, t. j. CTEPH. **Detské kardiocentrum NÚSCH a. s.** manažuje detských pacientov s PH. Tieto tri centrá v NÚSCH, a. s. uspeli po náročnom prístupovom procese do európskej referenčnej siete a stali sa v roku 2021 riadnym členom ERN-LUNG. Expertízne pracoviská sa priebežne dobudovali aj v Košiciach – **I. Kardiologická klinika LF UPJŠ a VÚSCH, a. s.**, kde sa od roku 2008

kontinuálne zvyšuje kvalita a početnosť manažovaných pacientov. V stredoslovenskom regióne ako centrum PAH s komplexným manažmentom platí SÚSCCH, a. s. (**II. Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a SÚSCCH, a. s. a Oddelenie funkčnej diagnostiky, Oddelenie všeobecnej kardiológie**) v Banskej Bystrici. Komplexný manažment PH sa v týchto centrách riadi *Odporúčaniami ESC*, a to v celom ich rozsahu. Priebežne sa do reálnej klinickej praxe implementujú inovácie, a tak sa slovenským pacientom garantuje dostupná zdravotná starostlivosť na úrovni aktuálnej medicíny dôkazov, vrátane tých najmodernejších postupov v *Odporúčaníach*. Slovenské PH centrá poskytujú kompletnú škálu špecifickej farmakoterapie vrátane parenterálnej a v rámci spolupráce so zahraničnými pracoviskami umožňujú pacientom intervenčnú a chirurgickú liečbu vrátane transplantácie pľúc.

Zvýšenú pozornosť zainteresovanej medicínskej obce vyžadujú najmä zriedkavé entity ako PAH, či CTEPH, pri ktorých vďaka pokrokom v chápaní patofyziologických procesov sú v súčasnosti k dispozícii početné liečebné opcie vedúce k zlepšeniu kvality a dĺžky života aj u nás za posledných 20 rokov. Dobrým signálom celosvetovo je významné predĺženie prežívania novodiagnostikovaných pacientov s PAH. Napriek pokrokom v liečbe, inovatívne dizajnovaným klinickým štúdiám a ich sľubným výsledkom ostáva PAH život ohrozujúcou, dĺžku života limitujúcou a nevyliciteľnou chorobou. Naďalej sa za žiaduce ukazuje sľubné molekuly podrobiť ďalšiemu klinickému testovaniu a pátrať po modifikujúcich liečbach, ktoré by dokázali reverznú remodeláciu pľúcnej cievnej choroby a pravokomorovej dysfunkcie ako kľúčového prognostického faktora (10, 11).

*Odporúčania 2022* právom aj v svojich „desatoro“ zdôrazňujú, že podozrenie a primodetekcia pacientov s PH je v rukách širšej medicínskej verejnosti, predovšetkým všeobecných lekárov, rájónnych kardiológov, internistov, pneumológov. Preto dávame tento sumár komplexného obrazu o patológii, klinickom obraze, diagnostike, liečbe a prognóze PH do ich pozornosti a zdôrazňujeme potrebu vzájomnej spolupráce PH centier a rájónnych zariadení, ako aj potrebu interdisciplinárnej spolupráce. *Odporúčania*

2022, najmä ich vrecková podoba, sú spoľahlivým vodidlom pre každodennú klinickú prax nielen na špecializovaných pracoviskách. Včasná správna diagnostika a liečba predstavujú bezpodmienečný krok k zlepšeniu zdravotnej starostlivosti o pacientov s týmto ničivým ochorením.

## Literatúra

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
2. Rosenkranz S, Delcroix M, Giannakoulas G, Hoeper M, Kovacs G, Humbert M. The 'Ten Commandments' of the 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension *Eur Heart J* 2023 44:792–793.
3. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;8:873–884.
4. Lichtblau M, Titz A, Bahrampoori B, Schmiedeskamp M, Ulrich S. What changed after the 2022 guidelines for pulmonary hypertension? *Eur J Internal Med* 2023, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.08.021>
5. Grünig E, Benjamin N, Behr J, Skowasch D, Milger-Kneidinger K, Halank M, et al. The new European Guidelines for Pulmonary Hypertension with Updated Commentary of the PH-DACH Conference. A position paper of the German Society for Pneumology and Respiratory Medicine (DGP). *Pneumologie* 2023;77:852–853.
6. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. The Task Force for the Management of ACHD of the ESC. *Eur Heart J* 2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa554
7. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the ERS. *Eur Heart J*; 2019; doi/10.1093/eurheartj/ehz405.
8. Hoeper MM, Gomez Sanchez MA, Humbert M, Pittrow D, Simonneau G, Gall H, et al. Riociguat treatment in patients with pulmonary arterial hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Resp Medicine*, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106241>
9. Jansa P, Kopeć G, Torbicki A, Sadushi-Kolici R, Campean JA, Halank M, Simkova I, et al. The risk profile change in patients with severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with subcutaneous treprostinil. *Pulmonary Circulation*, 2023;13:e12274, <https://doi.org/10.1002/pul2.12274>
10. Guarino D, Ballerini A, Manes A. Commentary. What changed after the 2022 guidelines for pulmonary hypertension? *Eur J Internal Med* 2023, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.08.021>
11. Humbert M, Sitbon O, Guignabert Ch, Savale L, Boucly A, Gallant-Dewavrin M. Treatment of PAH: recent progress and look to the future. *Lancet Respir Med* 2023;11:804-819.