

Menej časté príčiny dysfunkcie pravej komory

IVETA ŠIMKOVÁ, JURAJ PODRACKÝ*, MIROSLAV BRTKO**, PAVEL JANSA***
Bratislava, Košice, Slovenská republika, Hradec Králové, Praha, Česká republika

ŠIMKOVÁ I, PODRACKÝ J, BRTKO M, JANSA P. **Menej časté príčiny dysfunkcie pravej komory.** Cardiol 2009;18(1):29–39

Pravá komora v porovnaní s ľavou komorou sa v klinickej praxi z každej stránky nedoceňuje ani dnes, kedy sa práve funkcia pravej komory ukazuje byť primárnym determinantom prognózy, záťažovej tolerance a teda aj kvality života pri širokom spektre chorôb. Predovšetkým ide o nozologické jednotky, ktoré vyvolávajú chronickú pľúcnu hypertenziu, kde z pohľadu kardiológa dominuje zlyhanie ľavej komory a chlopňové choroby. Predmetom tejto prehľadnej práce sú popri objemovom preťažení pri trikuspidálnej regurgitácii menej časté príčiny patológie pravej komory, ako je tlakové preťaženie pravej komory v dôsledku niektorých foriem chronickej pľúcnej hypertenzie (chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia, systémová sklerodermia, Eisenmengerov syndróm).

Kľúčové slová: funkcia pravej komory – trikuspidálna regurgitácia – chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia – systémová sklerodermia – Eisenmengerov syndróm

SIMKOVA I, PODRACKY J, BRTKO M, JANSA P. **Rare causes of right ventricular dysfunction.** Cardiol 2009;18(1):29–39

The right ventricle, compared to the left ventricle, is in clinical practice at present not fully appreciated, though the right ventricle seems to be the crucial determinant of prognosis, exercise tolerance and quality of life in a broad spectrum of diseases. The main pathological entities inducing chronic pulmonary hypertension are predominantly, from the cardiologist's point of view, heart failure and valvular diseases. The authors present an overview of rare causes of right ventricular dysfunction with right ventricle pressure overload due to chronic thromboembolic pulmonary hypertension, scleroderma and Eisenmenger syndrome.

Key words: Right ventricular dysfunction – Tricuspid regurgitation – Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – Scleroderma – Eisenmenger syndrome

Pravá komora (PK) je v klinickej praxi v porovnaní s ľavou komorou z každej stránky (patogenetický význam, diagnostické zhodnotenie, či liečebné možnosti) v pozícii „chudobnej príbuznej“, a preto sa neraz označuje ako zabudnutá komora („forgotten“ ventricle). Jej úloha pri rôznych srdcových a pľúcnych ochoreniach sa nedoceňuje ani dnes, kedy sa práve funkcia PK ukazuje byť primárnym determinantom prognózy, záťažovej tolerance a teda aj kvality života pri zlyhaní ľavej komory, po infarkte myokardu, pri vrodených a chlopňových chybách a teda všeobecne pri pľúcnej hypertenzii (PH) (1).

Škála etiopatogenetických činiteľov dysfunkcie PK je veľmi široká (tabuľka 1), mysliac tým predovšetkým bohaté spektrum nozologických jednotiek, ktoré vyvolávajú chronickú PH (tabuľka 2) (2). Za najfrekventnejšiu príčinu patológie PK sa považuje akútna pľúcna embólia a sekundárna trikuspidálna regurgitácia (TR) pri chorobách ľavého srdca, t. j. pľúcna žilová hypertenzia (tabuľka 2, 2. kategória). Predmetom tejto prehľadnej práce sú

popri objemovom preťažení pri TR menej časté príčiny patológie PK, ako je tlakové preťaženie PK v dôsledku niektorých foriem chronickej PH.

Hodnotiť funkciu PK možno viacerými diagnostickými modalitami: echokardiograficky, cestou srdcovej katetrizácie, pomocou rádionuklidov, magnetickou rezonanciou, či počítačovou tomografiou alebo nepriamo cez biomarkery (NT-pro-BNP, troponín), nápomocnými sú parametre záťažovej kapacity (ergospirometria, šesťminútový test chôdzou) a klinické príznaky. Spomedzi nich sa rutinne využíva najmä echokardiografia, i keď treba priznať, že v každodennej echokardiografickej praxi sa morfológii PK venuje málo pozornosti a funkcia PK sa spravidla nehodnotí. Sú pre to viaceré

Tabuľka 1 Etiopatogenetické činitele dysfunkcie pravej komory
Table 1 Etiopathogenetic factors of the right ventricular dysfunction

- Tlakové preťaženie (*Pressure overload*)
 - pľúcna hypertenzia (*Pulmonary embolism*)
 - akútna (pľúcna embólia) (*Acute pulmonary embolism*)
 - chronická (*Chronic*)
 - pulmonálna stenóza (*Pulmonary stenosis*)
- Objemové preťaženie (*Volume overload*)
 - defekt predsieňového septa (*Atrial septal defect*)
 - trikuspidálna regurgitácia (*Tricuspidal regurgitation*)
- Infarkt pravej komory (*Right ventricular infarction*)
- Hypertrofia pravej komory (*Right ventricular hypertrophy*)
 - Hypertrofická kardiomyopatia (*Hypertrophic cardiomyopathy*)
 - amyloidóza (*Amyloidosis*)
- Arytmogénna dysplázia pravej komory (*Arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle*)

Z Katedry kardiológie a angiológie FZŠŠ SZU a Kardiologickej kliniky NÚSCH a. s., v Bratislave, *VÚSCH, a. s., v Košiciach, **Kardiocentra Radiochirurgické kliniky Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové a ***Centra pro plicní hypertenzi II. interní kliniky kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK v Praze

Do redakcie došlo dňa 3. decembra 2008; prijaté dňa 19. januára 2009

Adresa pre korešpondenciu: doc. MUDr. Iveta Šimková, CSc., Katedra kardiológie a angiológie FZŠŠ SZU a Kardiologická klinika NÚSCH, a. s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: simkova@susch.sk

Tabuľka 2 Klasifikácia pľúcnej hypertenzie podľa WHO, Benátky 2003
Table 2 Classification of pulmonary hypertension according to WHO, Venice 2003

1. Pľúcna artériová hypertenzia – PAH <i>(Pulmonary arterial hypertension – PAH)</i> ■ Idiopatická PAH (<i>Idiopathic PAH</i>) ■ Familiárna PAH (<i>Familial PAH</i>) ■ Asociovaná s (<i>Associated with</i>): – vaskulitídami (<i>CTD</i>) – VCHS s ľavo-pravým skratom (<i>CHD with right-left shunt</i>) – portálnou hypertenziou (<i>Portal hypertension</i>) – abúzom toxických látok (<i>Toxic substance abuse</i>) – HIV infekciou (<i>HIV infection</i>) – Iné: m. Gaucher, R-Osler... (<i>Others: m. Gaucher, R-Osler</i>) ■ Perzistujúca PH novorodencov (<i>Persistent PH of the newborn</i>) ■ PAH s postihnutím pľúcnych venúl, kapilár, PVOCH <i>(PAH with diseased pulmonary venule, capillaries, PVOD)</i>	3. PH s respiračnými chorobami/hypoxémiou <i>(PH associated with lung diseases and/or hypoxaemia)</i> ■ COPD ■ Intersticiálne pľúcne choroby (<i>Interstitial lung diseases</i>) ■ Obštrukčné spánkové apnoe (<i>Obstructive sleep disorders</i>) ■ Vývojové abnormality (<i>Developmental abnormalities</i>) ■ Chronická výšková hypoxia (<i>Chronic exposure to high altitude</i>)
2. Pľúcna žilová hypertenzia (<i>Pulmonary venous hypertension</i>) ■ Choroby ľavej predsene alebo komory <i>(Left-sided atrial or ventricular heart diseases)</i> ■ Choroby ľavostranných srdcových chlopní <i>(Left-sided valvular heart diseases)</i>	4. Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia <i>(Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)</i>
	5. Rôzne (<i>Unclear or multifactorial mechanisms</i>) Sarkoidóza (<i>Sarcoidosis</i>), hystiocytóza X (<i>Histiocytosis X</i>), lymfangiomatóza (<i>Lymphangiomatosis</i>), kompresia pľúcnych vén (<i>Pulmonary veins compression</i>): adenopatia (<i>Adenopathy</i>), tumory (<i>Tumors</i>), fibrotizujúca mediastinitída (<i>Fibrotic mediastinitis</i>)

CTD – (*Connective tissue disease*), VCHS – vrodené chyby srdca (*CHD – Congenital heart disease*), PVOCH – pľúcna venooklúzna choroba (*PVOD – Pulmonary venoocclusion disease*)
PH – pľúcna hypertenzia (*Pulmonary hypertension*), COPD – chronická obštrukčná pľúcna choroba (*Chronic obstructive pulmonary disease*)

objektívne dôvody. Tým najplauzibilnejším je náročnosť hodnotenia a ťažká reprodukovateľnosť.

Tvar PK ako trojrozmerného útvaru je veľmi komplexný, podobný polmesiacu či trojuholníku. Ďalším problémom je rozdelenie PK na dve časti – vtokovú a výtokovú, ktoré sa odlišujú nielen tvarom, ale aj kontraktilitou. A tak neexistuje jednoduchý geometrický model na výpočet objemu PK a na stanovenie funkcie PK. Dostupné modely sú navyše zaťažené chybou vyplývajúcou z trabekularizácie myokardu PK, najmä oblasti hrotu a teda z horšej definície rozhrania endokardu a dutiny. Celú situáciu komplikujú ďalšie špecifické vlastnosti samotnej komory zapojenej do série s pľúcnou cirkuláciou, kde pracuje ako tenkostenná nízkotlaková a veľkoobjemová pumpa. Týmto špecifikami sú:

- veľká citlivosť PK a interindividuálna variabilita na zmeny afterloadu (akútne tlakové preťaženie)
- vzájomné vzťahy s ľavou komorou (LK) (komorová interdependencia), ako aj
- špecifická kontraktilita PK (aktívne kontrakcie prevažne v pozdĺžnom smere, minimálne koncentrické kontrakcie a systolické zhrubnutie steny)

Prístup k hodnoteniu dysfunkčnej PK by mal byť komplexný, to znamená stanovenie objemov pravých oddielov srdca, tlakov v pravom srdci a v malom obehu, určenie stupňa kompenzačných mechanizmov, úrovne ich vyčerpania a zhodnotenie samotnej systolickej funkcie PK

(kontraktilita, ejekčná frakcia). V bežných klinických podmienkach sa za dostatočné považuje *semikvantitatívne zhodnotenie veľkosti PK*:

- mierna dilatácia, ak rozmer alebo plocha PK $\leq 60\%$ LK
- stredne závažná dilatácia, ak PK = LK
- závažná dilatácia, ak PK > LK

Pri *kvantitatívnom zhodnotení* sa využívajú normy, napríklad podľa Americkej spoločnosti pre echokardiografiu (**obrázok 1**) (3).

V kontexte vyššie uvedených limitácií pre výpočet objemu PK je stanovenie *ejekčnej frakcie PK* problematické. Najčastejšie sa určuje odhadom, štandardné geometrické rovnice majú len orientačný význam. Napriek tomu možno využiť Simpsonovu rovnicu, t. j. hodnotenie na základe zmeny plochy PK v systole a diastole. Alternatívou *výpočtu ejekčnej frakcie PK* je hodnotenie frakčnej zmeny plochy PK len v apikálnej štvordutinovej projekcii:

- norma 32 – 60 %
- ľahko znížená 25 – 31 %
- stredne znížená 18 – 24 %
- ťažko znížená < 17 %

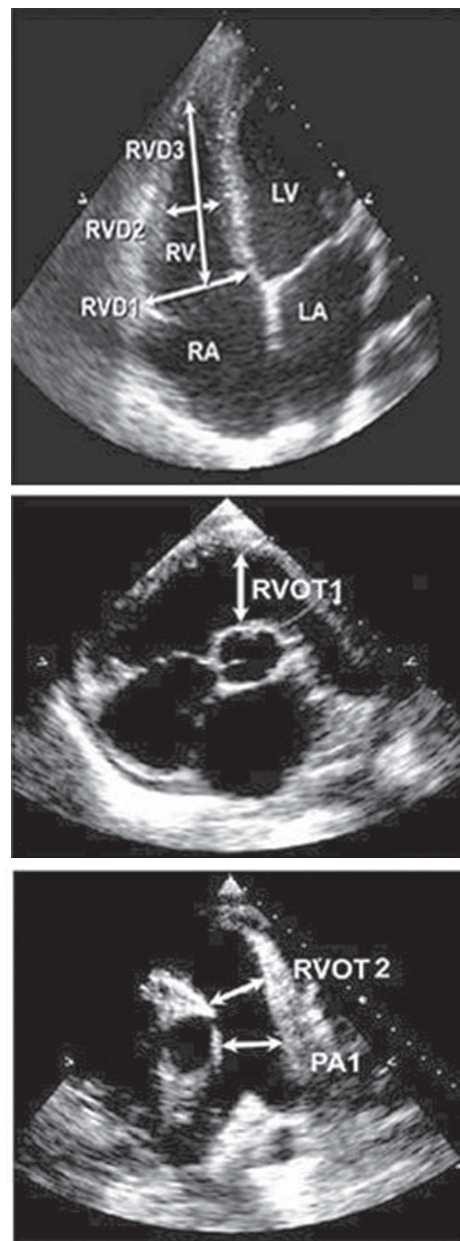
Pomerne jednoduchým prístupom je určenie *enddiastolickej plochy PK* v apikálnej štvordutinovej projekcii, tzv. EDA (z angl. enddiastolic area), ktorá slúži na orientačné zhodnotenie systolickej funkcie PK (normálna hodnota EDA $10 \pm 0,4 \text{ cm}^2$). Ďalší prístup na stanovenie sys-

tolickej funkcie PK je založený na posudzovaní regionálneho zhrubnutia a kontrakcii voľnej steny PK, hodnotení longitudinálnych kontrakcií (TAPSE, TPSV, S') a rýchlosti zvýšenia tlaku v PK počas systoly ($\downarrow +dP/dt$). *Tricuspid anulus plane systolic excursion (TAPSE)* je nepriamym ukazovateľom systolickej funkcie PK, pretože pohyb laterálneho okraja trikuspidálneho anulu je pri dysfunkcii PK znížený. Príkladom využitia tohto starého konceptu novšou technikou je zobrazenie pomocou tkanivového Dopplera. Rýchlosť pohybu trikuspidálneho anulu odzrkadľuje skracovanie dlhej osi. Pokým apex je pomerne fixovaný a rotácia okolo dlhej osi je minimálna, rýchlosť pohybu anulu závisí od kontrakcie PK. Redukcia vrcholovej systolickej a diastolickej rýchlosti pohybu anulu znamená redukciu funkcie PK. Ako signifikantný ukazovateľ sa ukazuje aj zníženie strainu voľnej steny PK a oneskorenie v porovnaní s medzikomorovým septom. V porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi sa pozorovala aj významná komorová dyssynchronia u pacientov s dysfunkciou PK (4, 5).

Ukazovatele *diastolickej funkcie PK* sú identické ako pri hodnotení diastolickej dysfunkcie ľavej komory (pomer E/A; deceleračný čas; parametre A', E'/A', E/E', -P/dt, TAU). Globálnym ukazovateľom funkcie PK je pravokomorový index myokardiálnej výkonnosti (MPI, Tei index). Ukazovatele funkcie PK aj s obmedzeniami sú uvedené na **obrázku 2**.

Echokardiografia je v súčasnosti najčastejšie používanou metódou na hodnotenie tlakových pomerov v pľúcni. Za najpresnejšiu metódu na kvantifikáciu PH sa považuje meranie vrcholovej rýchlosti trikuspidálnej alebo pulmonálnej regurgitačnej trysky kontinuálnym Dopplerom, o čom sme referovali na inom mieste (6). Z patofyziologického a terapeutického hľadiska je však dôležitejšie zhodnotiť pľúcnu cievnu rezistenciu (PVR, t. j. podiel transpulmonálneho tlakového gradientu a srdcového výdaja). Zjednodušené hodnotenie PVR podľa autorov Lee a spol. (7) vychádza z pomeru rýchlosti TR a rýchlostno-časového integrálu vo výtoku PK ($PVR [Wj] = 10 \times V_{max_TR} [m/s] / VTI_{RVOT} [cm]$). Ak je pomer V_{max_TR} / VTI_{RVOT} menej ako 2,0, nie je pravdepodobne prítomná pľúcna cievna choroba ani pri vysokých odhadovaných hodnotách tlaku v pľúcnej artérii.

Žiadny z echokardiografických a iných parametrov funkcie PK používaných v súčasnej klinickej praxi neposkytuje nekontaminovanú informáciu o systolickej alebo diastolickej funkcii PK. Ich použitie je oprávnené len na podklade prediktívnej informácie, ktorú poskytujú. Súčasne si treba uvedomiť, že fázy vo vývoji dysfunkcie PK, klinické príznaky a znaky dysfunkcie a zlyhania PK nesú-

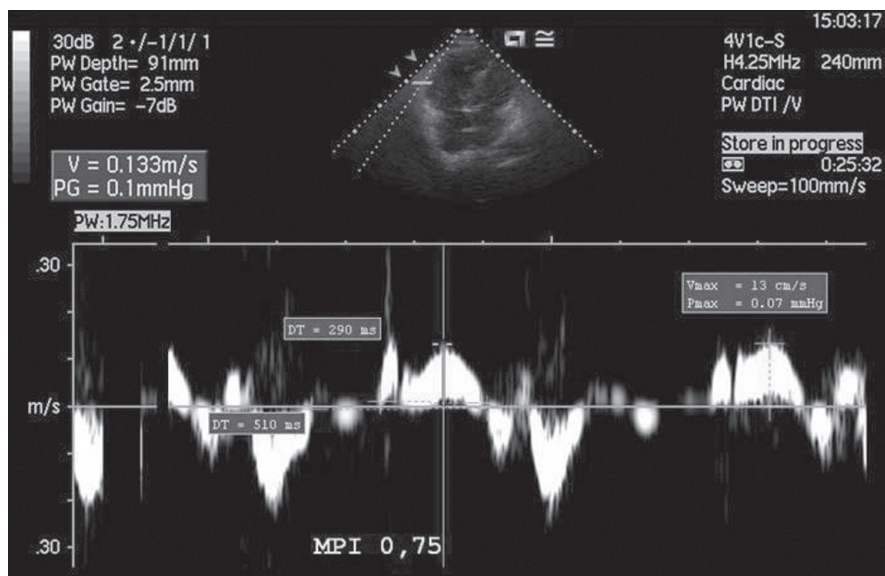


Bazálny (Basal) RVD $\leq 2,8$ cm
 Stredný (Middle) RVD $\leq 3,3$ cm
 Dlhý (Long) RVD $\leq 7,9$ cm
 RVOT – D $\leq 2,9$ cm
 RVEDA 11 – 28 cm²
 RVESA 7,5 – 16 cm²

Obrázok 1 Schémy merania rozmerov pravej komory podľa odporúčania ASE (modifikované podľa 3)

Figure 1 Chart of the right ventricular measurement according to ASE guidelines (Modified according to 3)

RVD – Rozmer pravej komory (Right ventricular diameter), RV – pravá komora (Right ventricle), RA – pravá predsieň (Right atrium), LV – ľavá komora (Left ventricle), LA – ľavá predsieň (Left atrium), RVOT – výtokový trakt pravej komory (Right ventricular outflow tract), RVEDA – enddiastolická plocha pravej komory (Right ventricular enddiastolic area), RVESA – endsystolická plocha pravej komory (Right ventricular endsystolic area)



1. Ejekčná frakcia a všetky jej nepriame ukazovatele – S', TAPSV, TAPSE, FAC, CI – sú závislé od zaťaženia najmä afterloadu (nepriama závislosť) 1. [Ejection fraction and all indirect parameters – S', TAPSV, TAPSE, FAC, CI – dependent on afterload (inverse dependency)]
2. MPI – relatívne nezávislý (aj pri pľúcnej hypertenzii, remodelácii pravej komory aj trikuspidálnej regurgitácii) 2. [MPI – relatively independent (in pulmonary hypertension, right ventricular remodeling, tricuspid regurgitation)]
3. Kontraktilita pravej komory (vlastná) – S', RV-RWMA, RV-dP/dt, RV-endS P/V – ťažko hodnotiteľné a konfliktne výsledky štúdií 3. Right ventricular contractility – S', RV-RWMA, RV-dP/dt, RV-endS P/V (disputably to evaluate)

Obrázok 2 Ukazovatele funkcie pravej komory. Výpočet indexu výkonnosti pravej komory (MPI – myocardial performance index). Pulzný tkanivový doppler trikuspidálneho prstenca (PW – TDI).

Figure 2 The right ventricular function parameters. Calculation of the myocardial performance index (MPI) of the right ventricle. Pulsed tissue Doppler of the tricuspid annulus (PW-TDI). TAPSE – Tricuspid annulus plane systolic excursion

visia priamo s tlakmi v malom obeh, hodnotou PVR a srdcovým výdajom PK.

Dilatovaná a dysfunkčná PK priamo súvisí s regurgitáciou trikuspidálnej chlopne (TCH) a naopak. Objemové preťaženie PK pri TR ako novej príčiny dysfunkcie PK býva v dôsledku organickej alebo funkčnej TR. Organická regurgitácia TCH môže vzniknúť pri reumatickom postihnutí chlopne, pri karcinoide, infekčnej endokarditíde, pri úraze, v dôsledku myxoidnej degenerácie chlopne, pri Ebsteinovej anomálii, pri infarkte myokardu PK, v dôsledku prolapsu chlopňových cípov alebo pri iatrogénnom poškodení chlopne (napríklad po zavedení elektródy). Oveľa častejšou je funkčná (sekundárna) regurgitácia TCH. Príčinou býva v približne 30 % pokročilá chyba mitrálnej, respektíve aortálnej chlopne, alebo pokročilé štádium hemodynamicky významného defektu predsieňového septa. Mechanizmus TR závisí predovšetkým od dilatácie trikuspidálneho anulu, menej od dilatácie PK, pretože papilárne svaly a šlašinky TCH na rozdiel od mitrálnej chlopne odstupujú z bazálnej časti septa a príľahlých stien PK. Dilatáciou PK sa polmesiačikovitý tvar mení na sférický.

Závažnosť TR je ovplyvnená preloaddom PK (modifikovaný diuretickou a vazodilatačnou liečbou), afterloadom PK (determinovaný závažnosťou ľavostranných chlopňových chýb a PH) a funkciou PK, a tak môže dôjsť k omylom echokardiografickej kvantifikácie.

Na hodnotenie TR sa používa ventrikulografia PK s mnohými limitáciami, magnetická rezonancia, avšak v praxi najrozšírenejšia echokardiografia, pri ktorej sa používajú tieto parametre:

- dĺžka regurgitačnej trysky, plocha trysky, šírka vena contracta, rozšírenie trysky do dolnej dutej žily, hepatických žíl, dilatácia a vymiznutie respiračných variácií dolnej dutej žily
- podľa metódy PISA (významná TR = rádius > 8,5 mm a efektívna plocha regurgitačného ústia > 0,4 cm²)
- posudzovanie významnosti TR vyžaduje hodnotenie rozmerov PK (8), pravej predsiene a trikuspidálneho anulu (9), funkcie PK

Názory na riešenie TR boli často predmetom polemík. Aj v súčasných „Odporúčaniach“ ESC (10) sa konštatuje, že časovanie intervencie na TCH pre limitované údaje a ich nekonzistentnosť zostávajú kontroverzné.

Česká kardiologická spoločnosť vytvorila vlastné odporúčania pre indikáciu chirurgického riešenia TR (11), ktoré prehľadne riešia problematiku indikácie plastiky TCH pri kombinovanom výkone na chlopniach a pri izolovanom výkone na TCH. Vychádzajú zo skutočnosti, že plastika TCH je výkon technicky a časovo nenáročný, s dobrým efektom, ak ide o včasnú indikáciu. Plastika alebo náhrada TCH s časovým odstupom po chlopňovej chirurgii je vždy spojená s vysokou perioperačnou mortalitou a neuspokojivými dlhodobými výsledkami. Oboje „Odporúčania“ sa v indikačných triedach zásadne neodlišujú.

Indikácie riešenia TR podľa Českej kardiologickej spoločnosti sú (11):

- ako súčasť kombinovaného chirurgického výkonu na chlopniach:
 - významná TR = korekcia (trieda I)
 - stredne významná TR pri dilatácii anulu ($\geq 38 - 40$ mm alebo ≥ 21 mm/m²) → anuloplastika (trieda IIa)
 - dilatácia trikuspidálneho anulu bez zreteľa na závažnosť TR → anuloplastika ako kombinovaný výkon
 - mierna TR a súčasná PH → trikuspidálna anuloplastika (trieda IIa)
- izolovaný výkon na TCH:
 - v prípade symptomatickej ťažkej TR (únavnosť, dýchavica, klinické znaky nízkeho minútového výdaja, arytmie, hepatomegália, edémy dolných končatín), NYHA III – IV
 - progredujúca dilatácia pravostranných oddielov, zhoršenie systolickej funkcie PK
 - vznik a progresia PH (s výnimkou PAH so sekundárnou TR)
 - Ebsteinova anomália s významnými symptómami
 - ťažká TR u mladých s arytmiami a/alebo významne dilatovanými pravostrannými oddielmi aj vo funkčnej triede NYHA II za predpokladu úspešnej plastiky chlopne

Málo významná TR sa zmenší alebo vymizne po korekcii chýb ľavého srdca, stredná až významná TR však pretrváva alebo sa aj zvýrazní s časovým odstupom po korekcii a môže postupne viesť k zlyhávaniu PK. Plastika TCH roky odložená po korekcii sa vyznačuje vysokou operačnou mortalitou (až 25 %) a neuspokojivým klinickým efektom (12). Podľa našich skúseností vedie úspešná operácia trikuspidalizovanej mitrálnej chyby pri jednoročnom sledovaní k významnému zmenšeniu TR, veľkosti PK a zmierneniu symptómov. Pri indikácii plastiky TCH nerozhoduje závažnosť PH, výška PVR a ejekčná frakcia ľavej komory (8). Na druhej strane neskorá reoperácia pre TR má

vysokú mortalitu pre pokročilú dysfunkciu PK a často multiorgánové postihnutie.

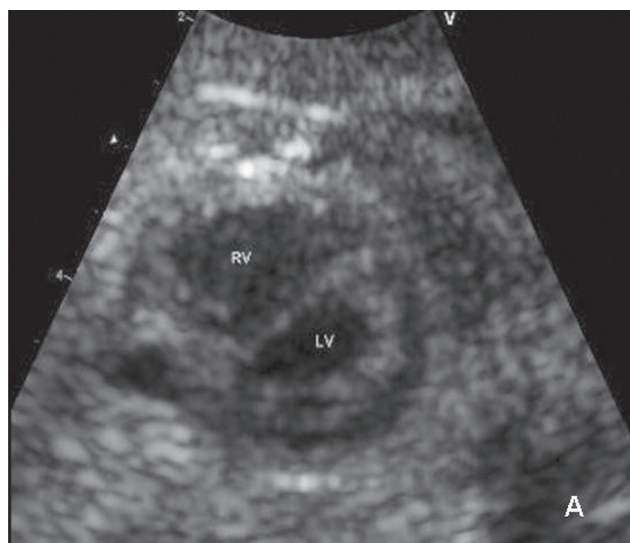
Plúcna hypertenzia predstavuje kľúčovú príčinu preťaženia a dysfunkcie PK. Z etiopatogenetického pohľadu ide o široké spektrum príčin (**tabuľka 2**), spomedzi ktorých prezentujeme isté menej časté príčiny.

Plúcna hypertenzia je častou a neraz fatálnou komplikáciou *systémových ochorení spojivového tkaniva*. Môže byť dôsledkom priameho postihnutia pľúcnych ciev (PAH, t. j. 1. kategória PH), ale tiež dôsledkom intersticiálnej pľúcnej fibrózy (hypoxická PH, t. j. 3. kategória PH) alebo postihnutie myokardu či chlopní ľavého srdca pri základnom ochorení (plúcna žilová hypertenzia, t. j. 2. kategória PH) (**tabuľka 2**). Za najzávažnejšiu formu chronickej PH pri systémových chorobách spojivového tkaniva sa považuje PAH. V patofyziológii kľúčovú úlohu má porucha funkcie cievneho endotelu indukovaná systémovým ochorením. Dysfunkčný endotel produkuje vo zvýšenej miere endotelín, ktorý má výrazné vazokonstrikčné a mitogénne vlastnosti, kým syntéza vazodilatačného prostacyklínu a NO je znížená. Bunky hladkého svalstva zvýšene exprimujú serotonínové transportéry a tak umožňujú vazokonstrikčné a mitogénne pôsobenie cirkulujúceho serotonínu. Dysfunkčné voltážovo riadené draslíkové kanály rovnako „podporujú“ proliferáciu. V adventícii pľúcnych ciev sa zvýšene produkuje silne mitogénny tenascin. Súčasne dochádza k aktivácii trombocytov, strate tromborezistencie endotelu a aktivácii koagulačnej kaskády. Dôsledkom všetkých týchto dejov je remodelácia pľúcnych ciev, vznik plexiformných lézií a aktivácia trombózy in situ. Pozitívita autoprotilátok, infiltrácia cievnych lézií zápalovými elementmi a depozitami komplementu v stene pľúcnych ciev poukazuje na úlohu zápalu v patofyziológii PAH.

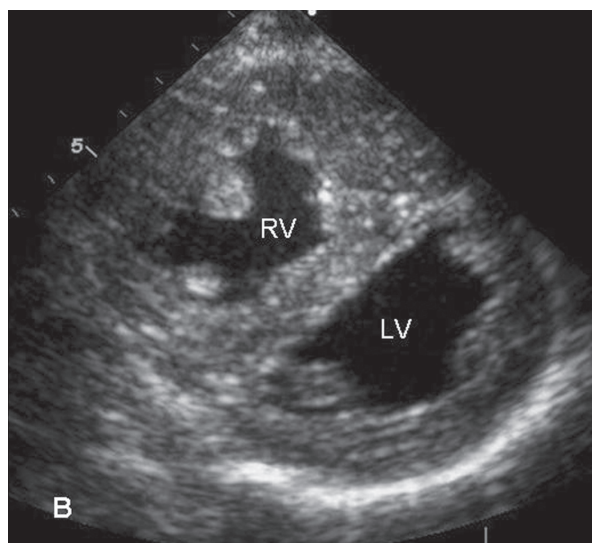
Odhadnutie prevalencie PAH u chorých so systémovými chorobami spojiva je zložité, lebo chýbajú konzistentné epidemiologické štúdie. Publikované údaje kolíšu v širokom rozmedzí predovšetkým vďaka nejednotne používanej definícii PAH a rozdielnemu metodickému prístupu pri stanovení tlaku v pľúcnici. V rôznych krajinách Európy sa prevalencia pohybuje medzi 7,9 % a 13 % (13, 14). Niet však pochyb, že systémová sklerodermia, najmä jej CREST variant, je najčastejšou príčinou PAH medzi systémovými chorobami. Pri porovnaní s idiopatickou PAH sa PAH pri sklerodermii prejavuje vo vyššom veku (až v piatej a šiestej dekáde), býva charakterizovaná horšími hemodynamickými parametrami a závažnejšou prognózou. Medián prežitia u neliečenej PAH pri systémovej sklerodermii sa uvádza 12 mesiacov, kým pri idiopatickej PAH 2,8 roka.

Symptómy PAH (námahová dýchavica, únavnosť, bolesti na hrudníku, synkopy a presynkopy) sú značne nešpe-

Fetálny typ srdca (Fetal hearth)



Srdce normálneho fétu
(Normal fetal heart)



Srdce pacienta s Eisenmengerovým syndrómom
(Heart with Eisenmenger syndrome)

Obrázok 3 Morfológická podobnosť fetálnej pravej komory (A) s pravou komorou pri Eisenmengerovom syndróme (B)
Figure 3 The analogy of right ventricular morphology of the fetal heart (A) and of the heart with Eisenmenger syndrome
RV – pravá komora (Right ventricle), LV – ľavá komora (Left ventricle)

cifické a ich nástup je nenápadný. To vysvetľuje často neskoré stanovenie diagnózy. Najracionálnejším postupom ako skrátiť diagnostické tápanie, je aktívne vyhľadávanie chorých s PAH. Echokardiografický skrínig je indikovaný u všetkých chorých so systémovou sklerodermiou v intervale jedného roka, v prípade výskytu symptómov podozrivých z PH ihneď.

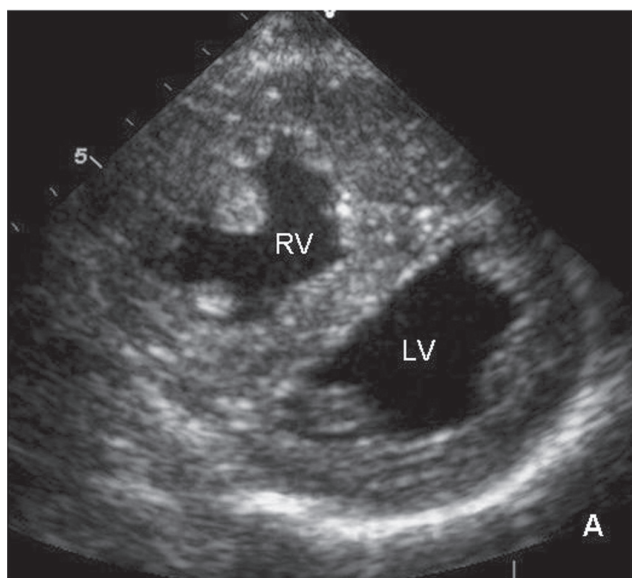
V snahe stanoviť výskyt PAH pri systémovej sklerodermii v Českej republike sa v roku 2007 skrínigovou echokardiografiou vyšetrilo 203 pacientov (88,7 % žien, priemerný vek 60 rokov) bez známej PH. Za hranicu normotenzie pri echokardiografii sa považovala hodnota maximálneho gradientu trysky TR 30 mmHg. Z analýzy sa vylúčili chorí s ťažkou poruchou ventilačných parametrov (FVC alebo TLC alebo FEV1 < 60 % náležitých hodnôt) a chorí s významným postihnutím srdca. Spomedzi 15 pacientov s echokardiografickými znakmi PH invazívne hemodynamické vyšetrenie potvrdilo PAH (stredný tlak v pľúcni > 25 mmHg, tlak v zaklinení < 15 mmHg a PVR > 3 Woodove jednotky) len v piatich prípadoch. Na základe týchto výsledkov sa prevalencia PAH odhadla zo súčtu novo detekovanej PAH pri skrínigovom programe (päť chorých) po pripočítaní žijúcich prípadov s PAH diagnostikovaných už skôr na základe symptómov (desať chorých). Odhadnutá prevalencia PAH pri systémovej sklerodermii v Čechách je teda 7,1 %. Pri porovnaní parametrov v uvedených dvoch skupinách sa

zistilo, že chorí, diagnostikovaní na základe skrínigu, mali v porovnaní s už známymi prípadmi signifikantne nižší index celkovej PVR ($11,5 \pm 1,3$ vs $19,6 \pm 1,8$, $p = 0,006$). Pomer percenta úsilnej vitálnej kapacity a transferfaktora, podozrivý z prítomnosti PAH, bol v skrínigovanej populácii 1,6.

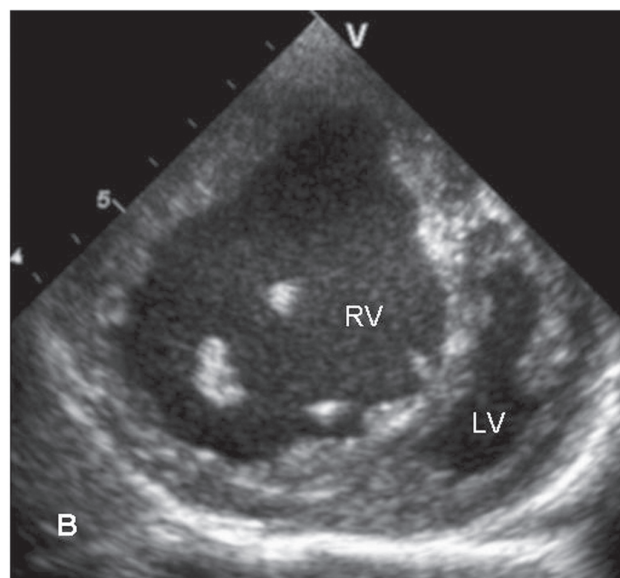
Na záver k tejto problematike treba zdôrazniť, že pri systémovej sklerodermii je relatívne vysoká prevalencia PAH, pričom pomocou skrínigu možno stanoviť diagnózu ochorenia v už oligosymptomatickom a menej pokročilom štádiu. V týchto prípadoch možno tiež očakávať lepšiu odpoveď na liečbu a priaznivejšiu prognózu. Treba si však uvedomiť, že definitívnu diagnózu PAH možno určiť na základe katetrizácie, za žiadnych okolností nie na základe neinvazívnych vyšetrovacích metód. Súčasné trendy v terapii sa opierajú o liečivá limitujúce procesy zápalu a proliferácie. Pri postihnutí pľúcnych artérií a digitálnych ulceráciách sa ako vhodné liečivo ukazujú antagonisti endotelínových receptorov, analógy prostacyklínov a inhibítory fosfodiesterázy typu 5, teda špecifická liečba PAH.

Popri systémovej chorobe je v 1. kategórii PH druhou najčastejšou príčinou PAH *vrodená srdcová chýba s ľavopravým skratom*, v typickom prípade defekt komorového septa alebo otvorený ductus Botalli, teda posttrikuspidálne skraty. Hyperkinetická PH vyvoláva remodeláciu malých muskulárnych pľúcnych artérií, finál-

Interventrikulárna interdependencia (*Interventricular interdependence*)



Srdce pacienta s Eisenmengerovým syndrómom
(Heart with Eisenmenger syndrome)



Srdce pacienta s idiopatickou PAH
(Heart with idiopathic PAH)

Obrázok 4 Interventrikulárna interdependencia menej vyznačená pri Eisenmengerovom syndróme za prítomnosti „ventilu“ vo forme defektu komorového septa (A) ako pri idiopatickej pľúcnej hypertenzii (B)

Figure 4 A different and less detrimental form of interventricular interdependence seems to occur in the presence of a large interventricular communication („pop-off“ valve) (A) in comparison to idiopathic pulmonary hypertension (B)

RV – pravá komora (*Right ventricle*), LV – ľavá komora (*Left ventricle*), PAH – pľúcna artériová hypertenzia (*Pulmonary arterial hypertension*)

ne ireverzibilnú pľúcnu cievnu chorobu so systémovými hodnotami tlaku v pľúcnici a vysokým PVR, tzv. Eisenmengerov syndróm (ES). Podľa klasickej Woodovej definície (1958) ide o fixovanú ťažkú PH (pľúcna cievna choroba a cyanóza) v dôsledku akéhokoľvek (*..it matters very little where the shunt happens to be*) spojenia medzi systémovou a pľúcnou cirkuláciou s obráteným alebo bidirektným centrálnym skratom (15).

Je kuriózne, že priebeh a prognóza ES sú neporovnateľne lepšie ako pri iných druhoch PH s podobnou hemodynamikou a histopatológiou (16). Kľúčom je podľa všetkého pozoruhodne odolná až nezlomná PK. Postuluje sa, že funkcia PK viac ako stupeň remodelácie pľúcnych artérií je hlavným determinantom symptómov a prežívania pri PAH. Spomedzi širokého spektra ukazovateľov (hypoxia, námahová synkopa, čerstvá hemoptýza, poruchy rytmu) je práve dysfunkcia PK dominantným faktorom zlej prognózy (14). Priemerné prežívanie pri ES závisí predovšetkým od typu chyby (jednoduché chyby $32,5 \pm 14,6$ roka; komplexné $25,8 \pm 7,9$ roka), od komplexného manažmentu ES ako multiorgánovej choroby, od manažmentu PAH vrátane špecifickej liečby (17).

Unikátnosť PK u ES tkvie v týchto špecifikách vyplývajúcich z hemodynamiky ES:

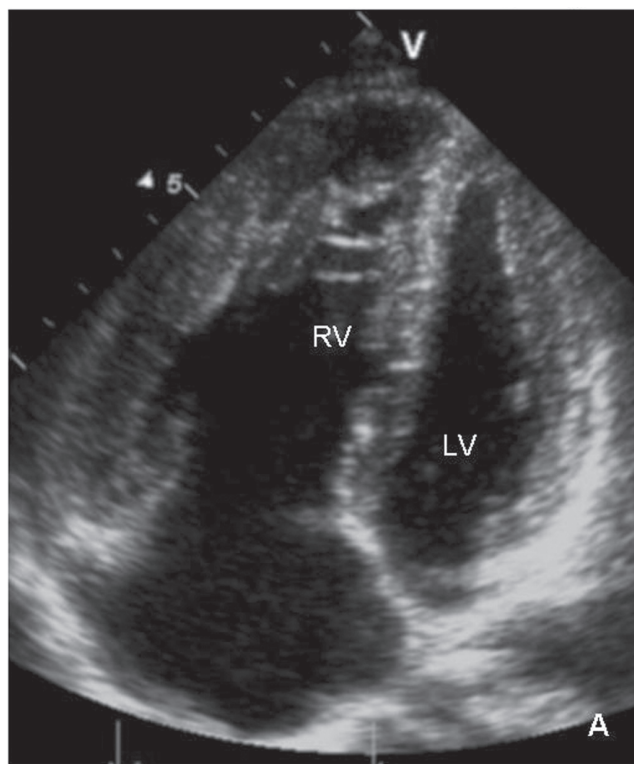
- zhoršovanie funkcie je oveľa pomalšie ako pri inej PAH, a to vďaka zachovaniu fetálneho fenotypu a
- prítomnosti ventilu („pop-off“ valve) pri posttrikuspidálnych defektoch (18, 19)

Kľúčovým bude práve zarážajúca morfológická podobnosť PK pri ES s fetálnou PK (**obrázok 3**). Hrúbka stien oboch komôr u plodu je rovnaká, nakoľko vo fetálnom období je fyziologicky prítomná PH. Po narodení pri ES pre pretrvávajúcu PH hypertrofia PK neregreduje a PK si zachováva fetálny fenotyp (19, 20). Takto „prípravená“ PK je po narodení trvale exponovaná postupne sa zvyšujúcemu tlaku v pľúcnici a je dlhodobo schopná „ustáť“ zvýšený afterload reprezentovaný hypertenziou v pľúcnom riečisku. Tento mechanizmus by mohol byť vysvetlením nízkej incidence včasného zlyhania PK pri ES.

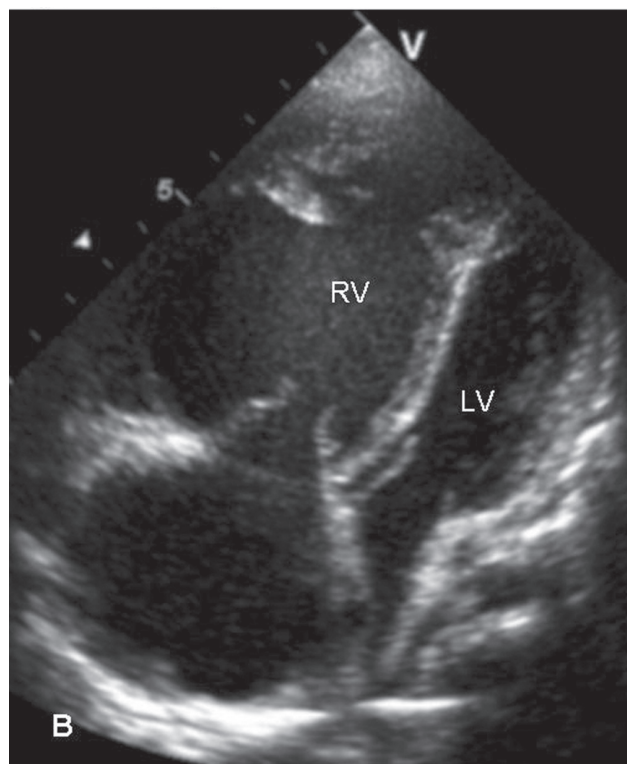
„Pop-off valve“ predstavuje ventil PK do systémovej cirkulácie a tak významne prispieva k zachovaniu funkcie PK. Chráni PK pred nadmerným zvyšovaním plniacich tlakov a zabezpečuje v čase zvýšených nárokov udržanie srdcového výdaja „plnením“ ľavej komory cez defekt, i keď za cenu prehĺbenia cyanózy.

Ďalším významným nepriaznivým faktorom pre centrálnu hemodynamiku a funkciu komôr pri PH je inter-

Funkcia pravej komory (*Right ventricle function*)



Srdce pacienta s Eisenmengerovým syndrómom
(Heart with Eisenmenger syndrome)



Srdce pacienta s idiopatickou PAH
(Heart with idiopathic PAH)

Obrázok 5 Pravá komora pri Eisenmengerovom syndróme (A) je hypertrofická, tonizovaná s dlhodobo zachovanou alebo len ľahko zhoršenou funkciou v porovnaní s významne dilatovanou a dysfunkčnou pravou komorou pri idiopatickej PAH (B)

Figure 5 Right ventricle is hypertrophic, with preserved function over decades in Eisenmenger patients (A) in comparison to idiopathic PAH patients (B)

RV – pravá komora (*Right ventricle*), LV – ľavá komora (*Left ventricle*), PAH – pľúcna artériová hypertenzia (*Pulmonary arterial hypertension*)

ventrikulárna interdependencia. Táto je pri ES práve pre prítomnosť ventilu odlišná a menej „škodlivá“, pretože v oboch komorách sú vyrovnané tlaky a fungujú tak ako jednotná entita. V porovnaní s inými príčinami PH, kedy je bez prítomnosti ventilu trvale vysoký enddiastolický tlak v PK, ľavá komora nadobúda tvar „D“ v systole aj diastole, čo zapríčiňuje jej nízku kapacitu (**obrázok 4**) (20).

Bežne má pacient s ES dlhodobo zachovanú alebo len ľahko zhoršenú funkciu PK, komora je tonizovaná, a to pre unikátnu patofyziológiu a doteraz pre nedostatočne známe mechanizmy (**obrázok 5**). S vysokou pravdepodobnosťou ide o kľúč k lepšej prognóze v porovnaní s populáciou pacientov s inými druhmi PAH.

Pre unikátne „pozoruhodné“ srdcia pacientov s ES je charakteristické:

- afterload s primeranou hypertrofiou PK (Laplaceov zákon)
- slabšia interdependencia (poloha interventrikulárneho septa)

- prítomnosť „Pop-off valve“ → nižší plniaci tlak v pravých oddieloch
→ lepšie plnenie ľavej komory
→ normálny pokojový srdcový výdaj
- dlhodobo zachovaná funkcia PK
- lepšie prežívanie

Eisenmengerov syndróm vôbec neznamená len skratovú chybu a PAH. Kľúčovým patofyziologickým faktorom je cyanóza, spúšťajúca celý komplex patologických mechanizmov, ktoré podmieňujú dysfunkciu viacerých systémov (CNS, hemostáza a červená krvná zložka, poruchy kinetiky bilirubínu, periférny cievny systém, koronárna cirkulácia, metabolizmus kyseliny močovej, obličky, respiráciu, prsty a dlhé kosti). Označuje sa tiež ako multisystémová choroba. Ďalším významným problémom sú poruchy rytmu, ktorých frekvencia s vekom stúpa (21). Preto aj terapeutické opatrenia majú široký záber, ktorý neraz presahuje hranice kardiológie (hematológia, neurológia..). Ide najmä o riešenie problémov tejto multior-

gánovej choroby v niektorých špecifických situáciách (nekardiálna chirurgia, tehotnosť, prevencia infekčnej endokarditídy). Z pohľadu kardiológa sa do popredia v ostatnom období dostáva liečebný manažment PAH a jej dôsledkov. Popri konvenčnej liečbe (oxygenoterapia, diuretiká, kardiotoniká, antikoagulanciá) ide najmä o špecifickú liečbu PH (analógy prostacyklínu, antagonisty endotelínových receptorov, inhibítory fosfodiesterázy typu 5). V súčasnosti sú dôkazy o tom, že špecifická liečba zlepšuje hemodynamiku, záťažovú kapacitu a kvalitu života (22). Pre vysokoselektovanú populáciu po vyčerpaní uvedených liečebných možností prichádza do úvahy transplantácia liečba so svojimi špecifickými indikačnými kritériami. Samotné kardiochirurgické riešenie vrodenej srdcovej chyby vo fáze eisenmengerskej fyziológie je kontraindikované.

Podľa Jane Somerville (15) sa pacient s ES môže dožiť aj 70 rokov pri špecializovanej starostlivosti v centrách so zameraním na problematiku vrodených chýb srdca, ktorá ho chráni pred špecifickými rizikami tejto multisystémovej choroby.

Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH), 4. kategória PH (tabuľka 2) s predpokladanou 3,8 % incidenciou v priebehu dvoch rokoch po pľúcnej embólii by sa radila medzi jednu z hlavných príčin ťažkej PH všeobecne (23). Podľa embolickej hypotézy sa vyvíja po jednej alebo opakovaných atakoch pľúcnej embólie, keď rekanalizácia napriek liečbe zlyhá, intraluminálne tromby sa zorganizujú, prestavia a spôsobia vznik uzáverov a stenóz jednotlivých vetiev pľúcnice. Následkom mechanickej redukcie plochy sa v pľúcnom riečisku zvýši tlak. Vzniknutá PH spustí difúziu abnormálnu cievnú remodeláciu v miestach vzdialených od akútnej pľúcnej embólie, výsledkom čoho je periférna artériopatia histologicky veľmi podobná léziám pri PAH. Tento druhý tzv. funkčný komponent PH vedie k ďalšej progresii zvyšovania PVR a PH. Podľa aktuálnej definície CTEPH je symptomatická PH s perzistujúcimi perfúznymi defektmi napriek trojmesačnej účinnej antikoagulácii, s jasným mechanickým komponentom a variabilným postihnutím malých, periférnych ciev.

Jasnú anamnézu prekonanej pľúcnej embólie nemá viac ako 60 % pacientov a CTEPH sa často zistí až v štádiu pokročilého zlyhania pravého srdca. V kontexte vysokej chorobnosti a úmrtnosti sa rozpoznanie rizikových pacientov považuje za mimoriadne dôležitú úlohu. Ako riziková sa evidentne ukazujú mladí pacienti po rekurentnej idiopatickej pľúcnej embólii s veľkými perfúznymi defektmi. Kým súčasné vedomosti poukazujú na to, že CTEPH nevzniká v dôsledku už tradične známej trombofilie alebo porušenej fibrinolýzy, sú hladiny faktora VIII (u viac ako

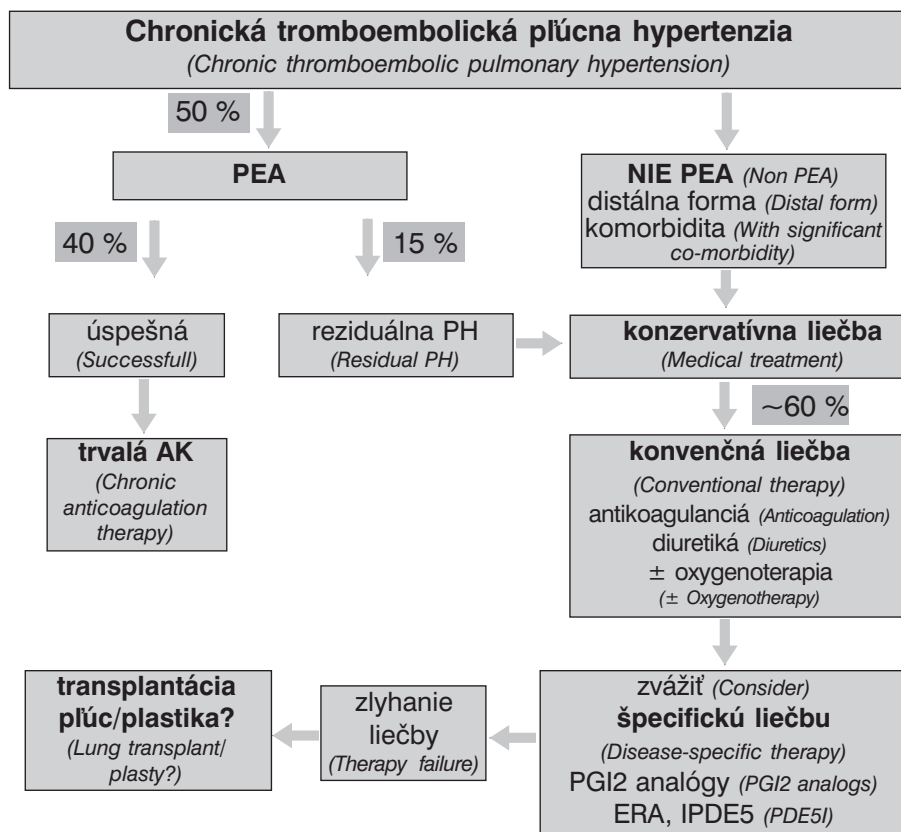
40 % pacientov) a antifosfolipidových protilátok (spolu so zvýšeným lupus antikoagulans), tzv. trombofilné faktory, asociované s rekurentnou trombózou, pri CTEPH zvýšené. Za ďalšie rizikové faktory CTEPH sa považujú krvné skupiny, ktoré poukazujú na geneticky determinované oligosacharidové štruktúry a lipoproteín (a). Non – O krvné skupiny prevládajú u pacientov s CTEPH v porovnaní s pacientmi s PAH (88 % vs 56 %) (24). Pozitivita týchto faktorov sa nezisťuje pri žiadnej z foriem PAH. Niektoré chorobné stavy, ako splenektómia, ventrikulo-atriálny shunt, malignity, hypotyreóza, intravenózne prístupy, najmä infikované, akútna pľúcna embólia a chronické zápalové stavy (najmä čriev alebo osteomyelitída) sa hodnotia ako nezávislé rizikové faktory pre CTEPH. Práve vzťahu splenektómie a CTEPH sa venuje značná pozornosť v predstave, že abnormálna aktivita erytrocytov po splenektómii alebo abnormálna aktivácia krvných doštičiek môžu hrať úlohu (25). I keď sa zvažuje, že niektorí pacienti by mohli byť geneticky predisponovaní k PAH, doposiaľ sa genetická spojitosť s CTEPH nezistila.

Na otázku, či je embolická hypotéza jediná pravdivá, doposiaľ neexistuje odpoveď. Existuje však niekoľko argumentov proti: väčší podiel pacientov s CTEPH bez symptomatickej pľúcnej embólie, odlišnosť rizikových faktorov CTEPH od klasických rizík venózneho tromboembolizmu, nemožnosť experimentálne u zvierat vyvolať CTEPH cestou tromboembolizmu.

Pri patogenéze CTEPH zrejme hrá úlohu aj *in situ* trombóza, ktorá môže byť následkom aberantnej organizácie tkaniva, spustenej dysfunkčným endotelom po tromboembolickej príhode. Predpokladá sa, že jadrom patologického procesu pri CTEPH je najmä porucha rezolúcie trombu a nie tvorba trombu. Prekonaná splenektómia, VA shunt a chronické zápalové stavy sú nezávislými rizikovými faktormi CTEPH, ktoré prispievajú k porušeniu normálnej rezolúcie trombu (26).

Choroba je pre svoj netypický priebeh, najmä dlhé bezpríznakové obdobie alebo veľký časový odstup od pľúcnej embólie (tzv. honeymoon period), trvajúci mesiace až roky, notoricky „poddagnostikovaná“. Diagnostický algoritmus je jasný a logický, podrobne sme referovali na inom mieste (6). Kľúčovými metódami sú:

- echokardiografia (detekcia a kvantifikácia PH, monitorovanie vývoja PH, efektu liečby, stanovenie prognózy)
- pravostranná srdcová katetrizácia (kvalitatívne a kvantitatívne zhodnotenie PH, meranie parametrov centrálnej hemodynamiky)
- pľúcna perfúzna a ventilačná scintigrafia
- CT pulmoangiografia a pľúcna angiografia (lokalizácia a rozsah trombov, stenóz a obliterácií pľúcnych artérií, určenie liečebného postupu)



Obrázok 6 Liečebný algoritmus chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie

Figure 6 Treatment algorithm of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension

PEA – pľúcna endarterektómia (Pulmonary endarterectomy), AK – antikoagulačná liečba (Anticoagulation therapy), PH – pľúcna hypertenzia (Pulmonary hypertension), PGI2 analogs – syntetické analógy prostacyklínov (Synthetic prostacycline analogs), ERA – antagonizmy endotelínových receptorov (Endothelin receptors antagonists), IPDE5 – inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (Phosphodiesterase inhibitors – type 5)

Manažment pacienta s CTEPH závisí od klinického stavu (funkčnej triedy), hemodynamickej závažnosti (výška PH, PVR) a od rozsahu a lokalizácie stenóz a obliterácií pľúcnych artérií.

Pri liečbe pacientov s CTEPH sa v uplynulých 10 rokoch zaznamenal nevídaný pokrok. Pokým v minulosti títo významne funkčne limitovaní pacienti dostávali len symptomatickú liečbu, v súčasnosti je k dispozícii terapeutické armamentárium, významne ovplyvňujúce priebeh choroby a prognózu pacientov, kam sa zaraďuje predovšetkým chirurgická a špecifická liečba.

Liečebný algoritmus (**obrázok 6**) sa odvíja od stanovenia lokalizácie obštrukcie pľúcnych artérií. Symptomatickí pacienti s postihnutím centrálnych a segmentálnych vetiev pľúcnych artérií, ktoré sú chirurgicky prístupné, s PVR > 300 dyne.s.cm⁻⁵, antikoagulovaní minimálne tri mesiace, sú vhodnými kandidátmi pre chirurgickú liečbu, pre pľúcnu endarterektómiu.

Z rôznych príčin, najmä však pre periférne lokalizované lézie pľúcnych artérií, je približne polovica pacien-

tov s CTEPH inoperabilných. Alternatívne možnosti liečby sú v súčasnosti limitované. Vzhľadom na podobnosti v patofyziológii periférnej artériopatie u CTEPH prichádza do úvahy podobne ako u PAH špecifická farmakoterapia (analógy prostacyklínu, antagonizmy endotelínových receptorov a inhibítory PDE-5), overená medicínou dôkazov (27). V prípade zlyhania uvedených liečebných postupov prichádza do úvahy transplantácia pľúc, prípadne balóniková angioplastika.

Prognóza neliečenej CTEPH je nepriaznivá, závisí od závažnosti PH a dysfunkcie PK. Len 10 % pacientov so stredným tlakom v pľúcnici > 50 mmHg prežíva päť rokov (28).

Dysfunkčná PK očami súčasného kardiológa predstavuje prevažne sekundárne poškodenie v dôsledku chorôb ľavého srdca. Do povedomia sa v ostatných rokoch dostáva široká škála chorôb, ktoré vyúsťujú do prekapilárnej pľúcnej hypertenzie. Predmetom tohto príspevku je upozorniť na niektoré menej časté príčiny pravokomorového zlyhávania, patofyziologický mechaniz-

mus vzniku, ako aj možnosti, najmä echokardiografického hodnotenia funkcie PK.

Literatúra

1. Marcu CB, Beek AM, VanRossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging for the assesment of right heart involvement in cardiac and pulmonary disease. *Heart Lung Circ* 2006;6:362–370.
2. Simmoneau G, Galič N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl. S):5S–12S.
3. Lang RM, Bierig M, Decreux RB, et al. Recommendations for chamber quantifications: a report. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;12:1440–1463.
4. Meluzin J, Špinarová L, Bakala J, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001;22:340–348.
5. Lopez-Candales A, Dohi K, Bazaz R, et al. Right ventricular mechanical delay and global ventricular dysfunction. *Chest* 2005;128:283S.
6. Šimková I, Jansa P, Pacák J, et al. Diagnostika chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie. *Kardiológia pre prax* 2007;5:72–79.
7. Lee KS, Abbas AE, Khandera BK, et al. Echocardiographic assessment of right heart hemodynamic parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;6:773–782.
8. Brtko M, Dominik J, Procházka E, et al. Tricuspid valve plasty simultaneously with mitral valve surgery: indication criteria. *Eur Heart J* 2001;22(Suppl.):93.
9. Tager R, Skudicky D, Mueller U, et al. Long-term follow-up of rheumatic patients undergoing left-sided valve replacement with tricuspid annuloplasty – validity of preoperative echocardiographic criteria in the decision to perform tricuspid annuloplasty. *Am J Cardiol* 1998;8:1013–1016.
10. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007;28:230–268.
11. Popelová J, Benešová M, Brtko M, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu chlopenních srdečních vad v dospělosti. *Cor Vasa* 2007;49:K195–K234.
12. King RM, Schaff HV, Danielson GK, et al. Surgery for tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement. *Circulation* 1984;70:1193–1197.
13. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088–1093.
14. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792–3800.
15. Somerville J. Paul Wood lecture. The master's legacy: the first Paul Wood lecture. *Heart* 1998;80:612–619.
16. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004;126:78–92.
17. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006;27:1737–1742.
18. Hopkins WE, Waggoner AD. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: The unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 2002;89:34–38.
19. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coronary Artery Disease* 2005;16:19–25.
20. Diller GP, Dimopoulos K, Kafka H. Model of chronic adaptation: right ventricular function in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J* 2007;(Suppl. 9H):H54–H60.
21. Kaldararova M, Balazova E, Bordacova I. Arrhythmias in congenital heart defects. *Bratisl Lek Listy* 2007;108:14–19.
22. Galič N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Circulation* 2006;114:48–54.
23. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–2264.
24. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost Sep* 2003;90:372–376.
25. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost Mar* 2005;93:512–516.
26. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;350:2236–2238.
27. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al for the BENEFIT Study Group. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127–2134.
28. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151–158.