

Patofyziologie respiračního systému III – poruchy plicní cirkulace

Plicní cirkulace & perfuze, limitující faktory

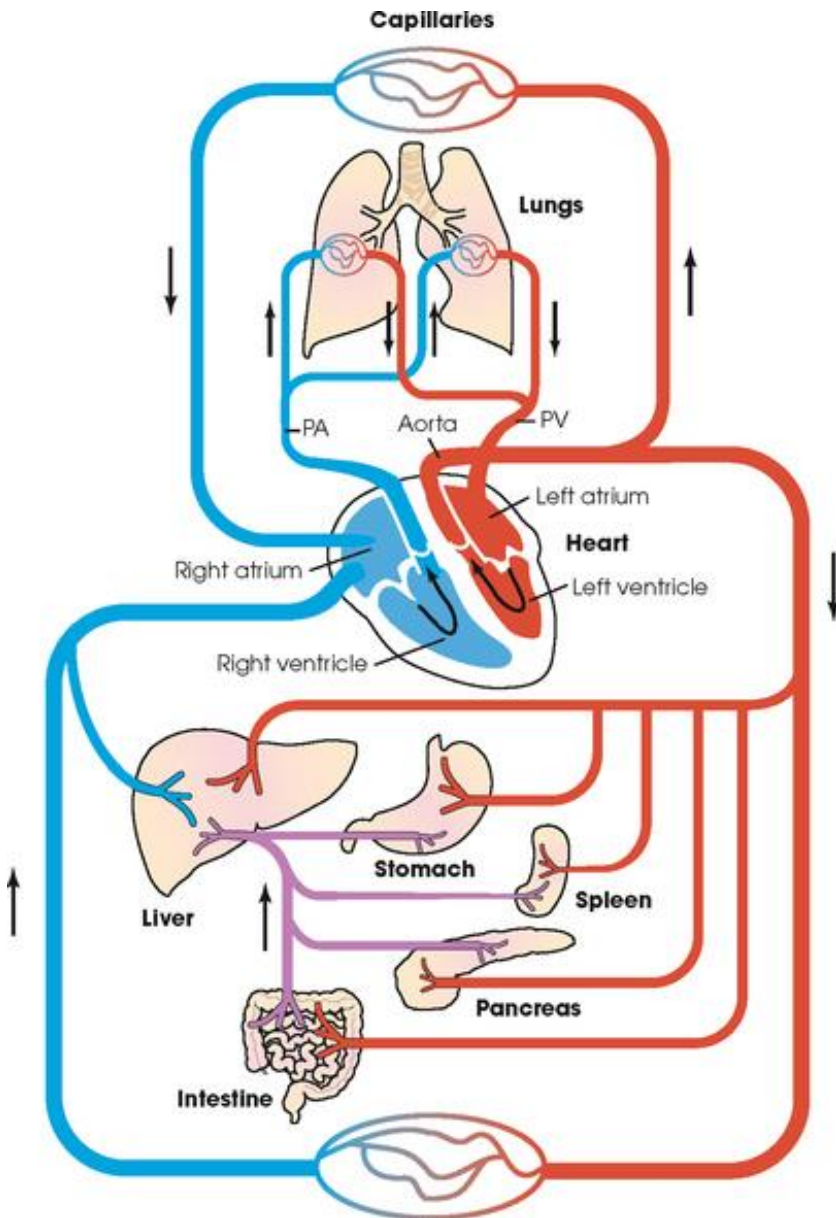
Plicní hypertenze – definice & klasifikace

Plicní embolie

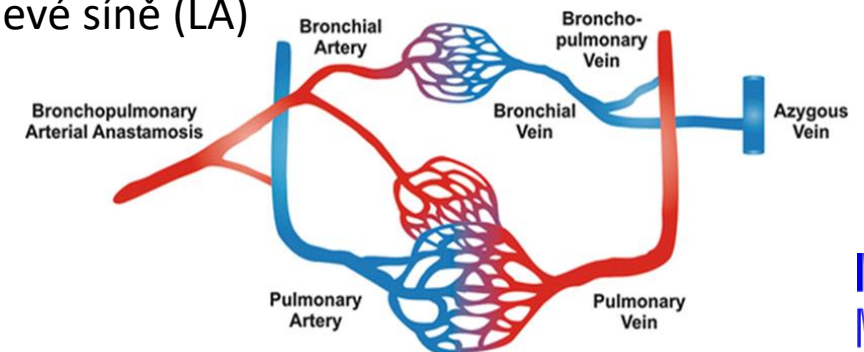
Plicní edém



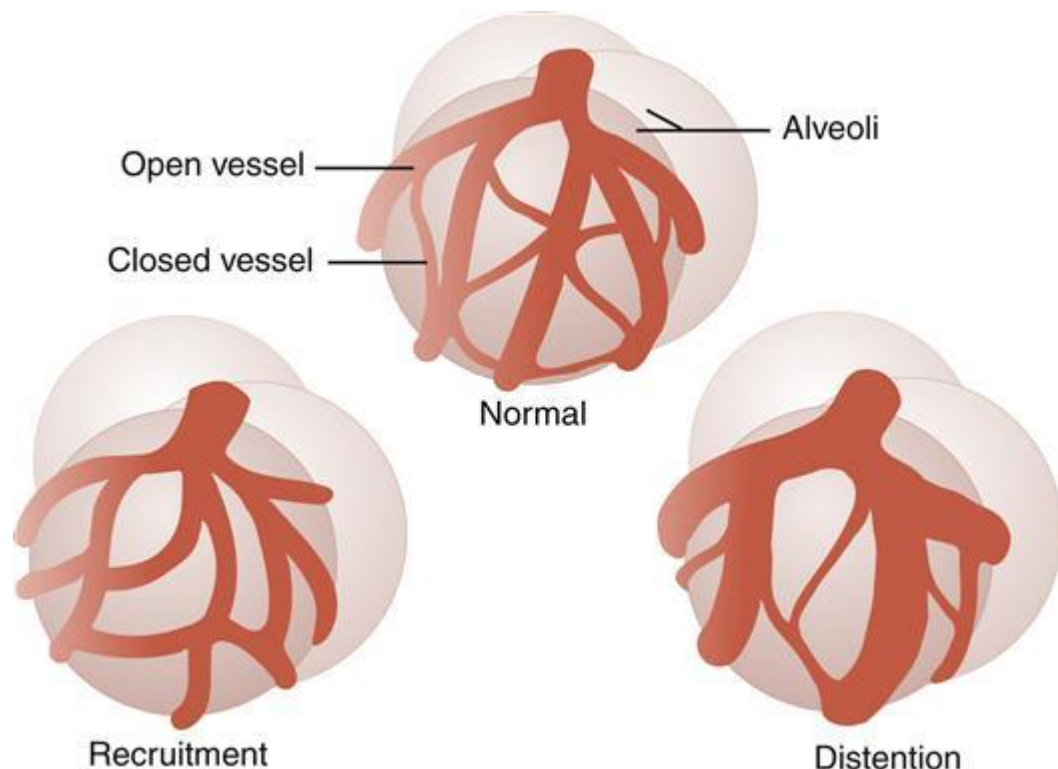
Plicní vs. systémový oběh



- Plíce jsou jediným orgánem, kterým prochází **veškerá krev!!!**
 - v objemu, který se rovná srdečnímu výdeji (cardiac output, CO)
- Tlak je generován pravou komorou (right ventricle, RV)
 - při zvýšení CO (např. fyzická aktivita) musí být plicní cirkulace schopna pojmout objem bez významného zvýšení práce RV
 - distenze a „recruitment“ v klidu uzavřených kapilár
 - tj. vzhledem k jiným tlak a objemovým poměrům a délce je i **morfologie plicní cév jiná**
 - méně hladké svaloviny, větší roztažnost tlakem a zvýšeným průtokem
 - ale svalovina malých plicních arterií je důležitá – viz hypoxická vazokonstrikce
- Plicní vaskulární rezistence (PVR) kolísá mezi nádechem a nádechem, tedy s objemem plic (viz dále)
- Plíce mají **dvojitý krevní zásobení**
 - deoxygenovaná krev z RV cestou plicní arterie (PA)
 - systémové (nutriční) zásobení dýchacích cest (po úroveň resp. bronchiolů) bronchiální cirkulací
 - odstup z descendentní aorty
 - bronchiální větvy z malé části drénují do pulmonální vény a podílí se tak na fyziologickém zkratu
- 4 hlavní plicní větvy ústí do levé síně (LA)

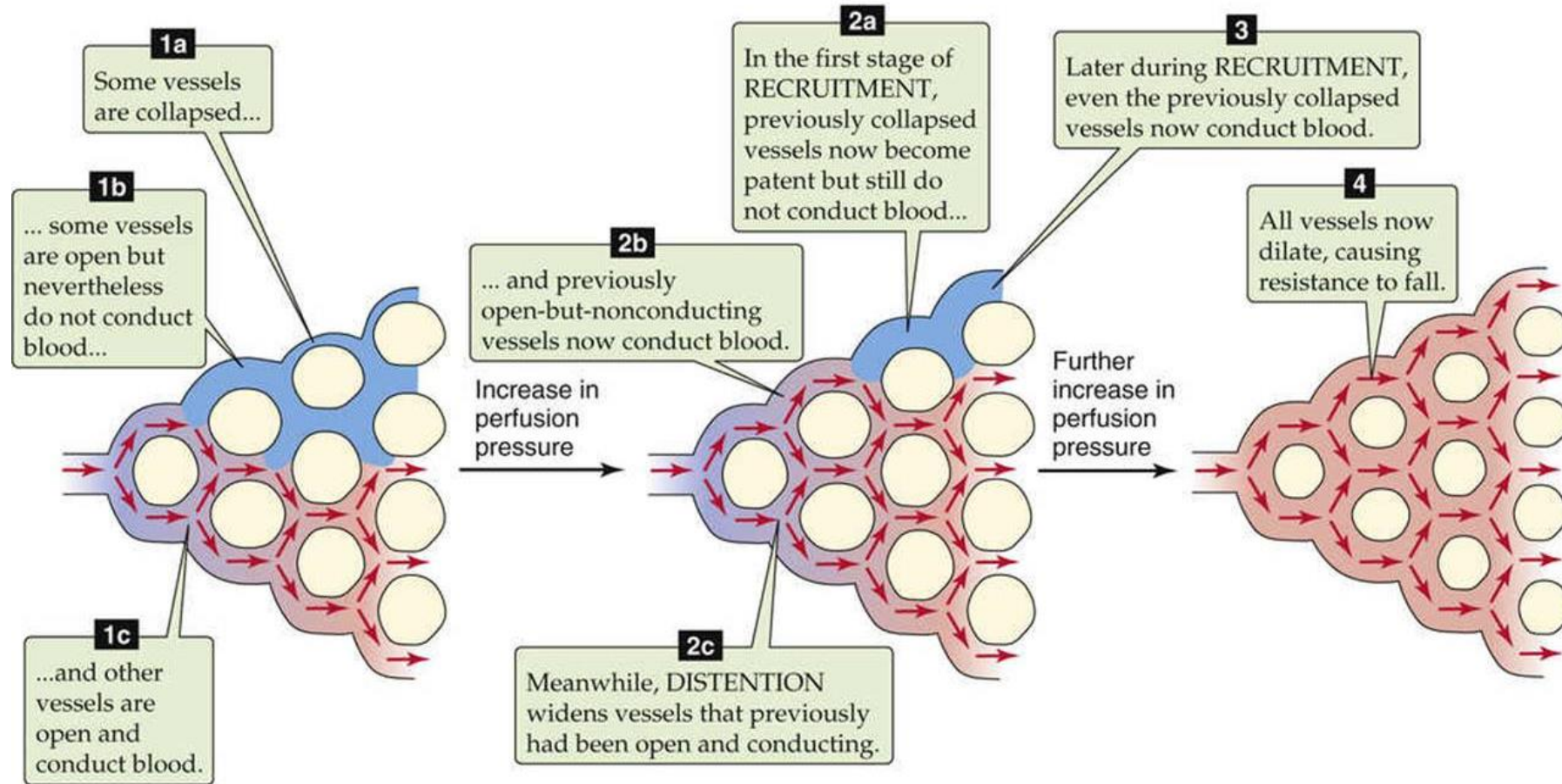


Efekt zvýšení CO na kapilární síť v plicích

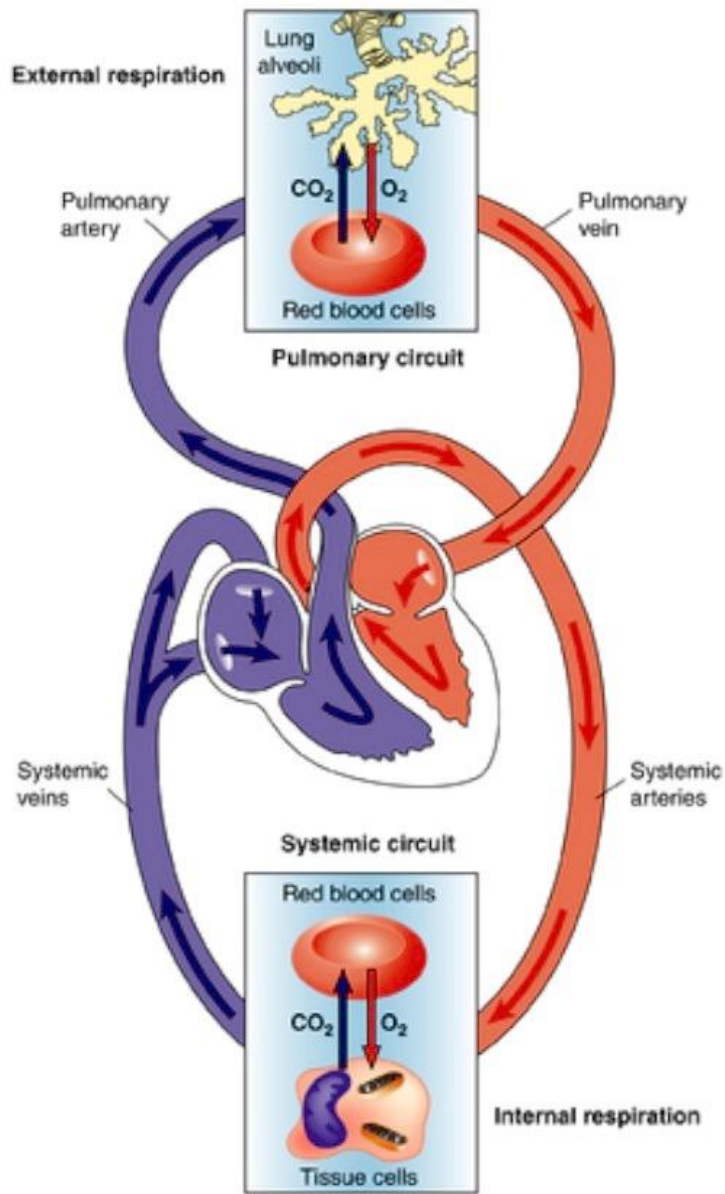


- PA se rozděluje na levou a pravou větev, další menší větve a arterioly a konečně do kapilární sítě
 - toto je nízko tlakový systém který **může expandovat 2-3-násobně během zvýšeného průtoku a plicního kapilárního tlaku**
 - normální PAP u zdravého dospělého ~22-25/8-10 mmHg (mPAP ~15 mmHg)
 - normální SAP u zdravého dospělého ~120/80 mmHg (mSAP ~96 mmHg)
 - za klidových podmínek jsou některé plicní kapiláry uzavřeny resp. neperfundovány
- Plicní cirkulace má dva mechanismy ke snížení PVR za situace zvýšeného tlaku při zvýšeném průtoku
 - (1) „recruitment“ = otevření doposud uzavřených kapilár
 - (2) „distenze“ = rozšíření kapilár

Při fyzické zátěži se zvyšuje CO, což vyžaduje „recruitment“ a „distenzi“ plicních kapilár



Plicní vs. systémový oběh

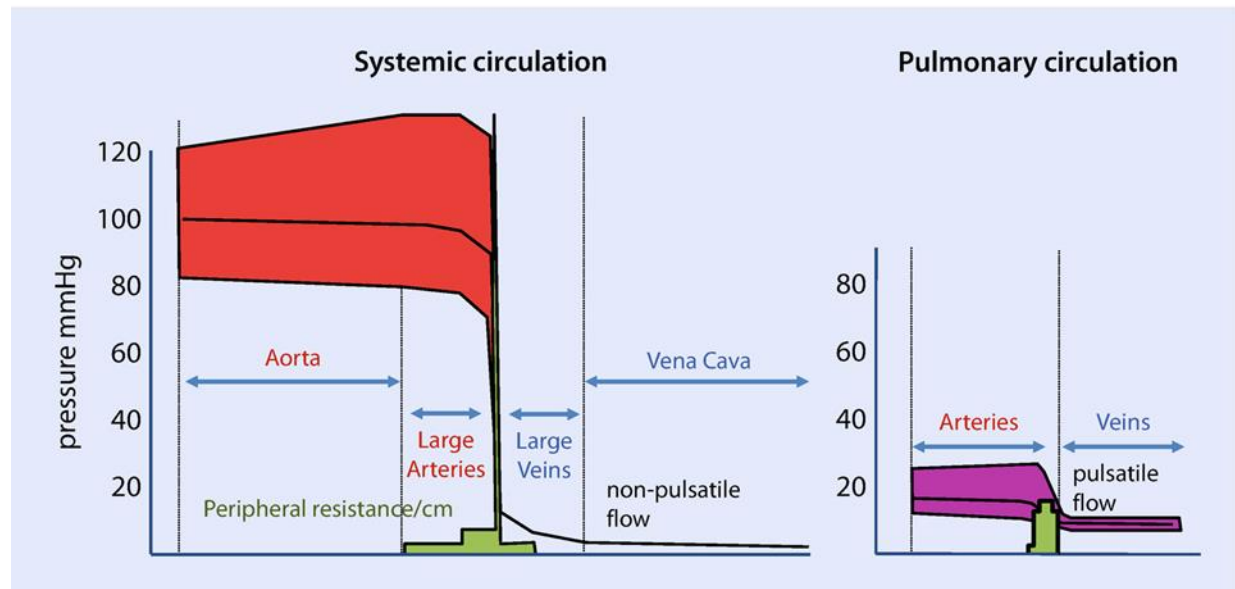


Plicní cirkulace

- \downarrow tlak / \downarrow odpor / \uparrow poddajnost
 - menší tlakový gradient je dostačující k překonání vzdálenosti mezi RV a LA
- **paradoxní odpověď na $\downarrow P_A\text{O}_2$ (tj. alveolární hypoxie) – vazokonstrikce**
 - s cílem optimalizace V_A/Q nepoměru, redistribuce krve do lépe ventilovaných oblastí plic
- největší pokles tlaku v plicním kapilárním řečišti

Systémová cirkulace

- \uparrow tlak / \uparrow odpor / \downarrow poddajnost
 - obrovský tlakový gradient je nutný k překonání velké vzdálenosti mezi LV a RA
- odpověď na $\downarrow P_a\text{O}_2$ (tj. hypoxemie) – vazodilatace
 - s cílem zvýšení průtoku a dodávky kyslíku
- Pokles tlaku mezi začátkem a koncem „malého“ a „velkého“ oběhu
 - největší pokles tlaku před kapilárním řečištěm



Co determinuje průtok (plicní) cévou – efekt PVR

- $Q = \Delta P / R$
 - Q = průtok (srdeční výdej)
 - ΔP = tlakový rozdíl
 - R = resistance

$$SVR = \frac{\text{mean arterial pressure} - \text{mean right atrial pressure}}{Q_s \text{ (systemic blood flow)}}$$

$$PVR = \frac{\text{mean pulmonary artery pressure} - \text{mean left atrial pressure}}{Q_p \text{ (pulmonary blood flow)}}$$

Pulmonary vascular resistance

$$PVR = \frac{P_{\text{pulm artery}} - P_{L \text{ atrium}}}{\text{cardiac output}}$$

Remember: $\Delta P = Q \times R$, so $R = \Delta P / Q$

$$R = 8\eta l / \pi r^4$$

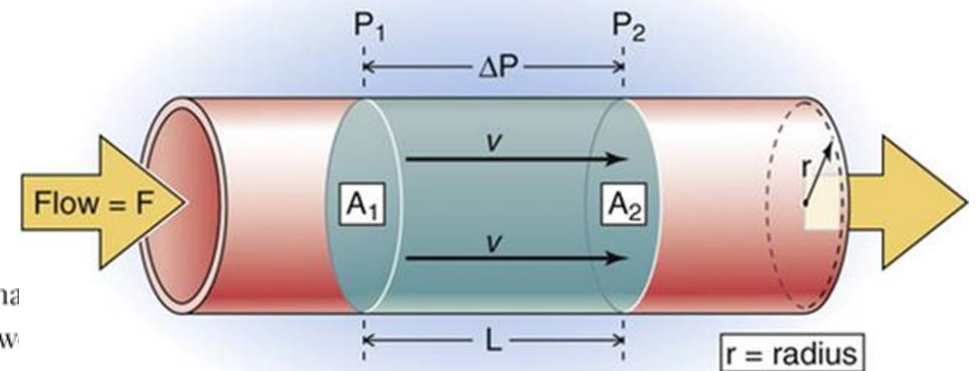
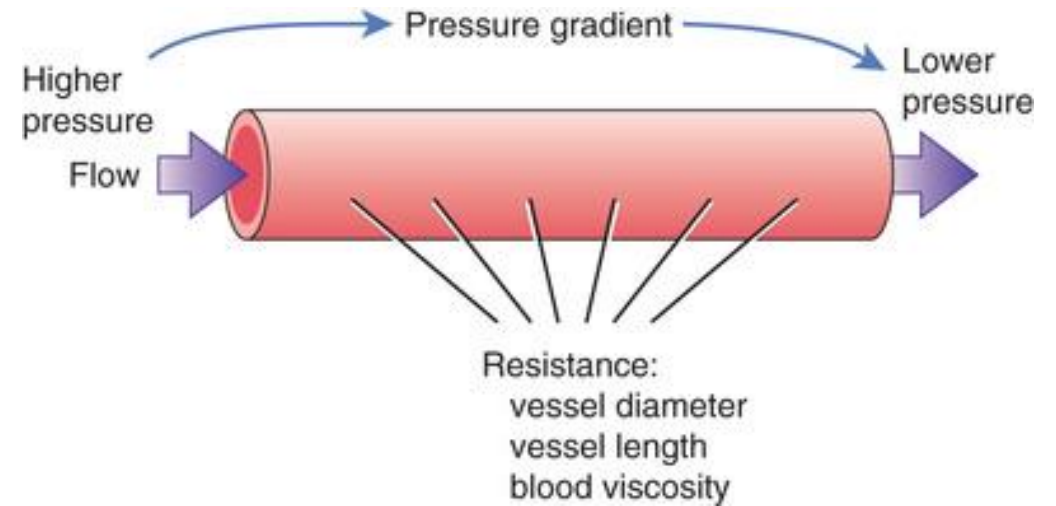
R = resistance

$P_{\text{pulm artery}}$ = pressure in pulmona

$P_{L \text{ atrium}} \approx$ pulmonary capillary w

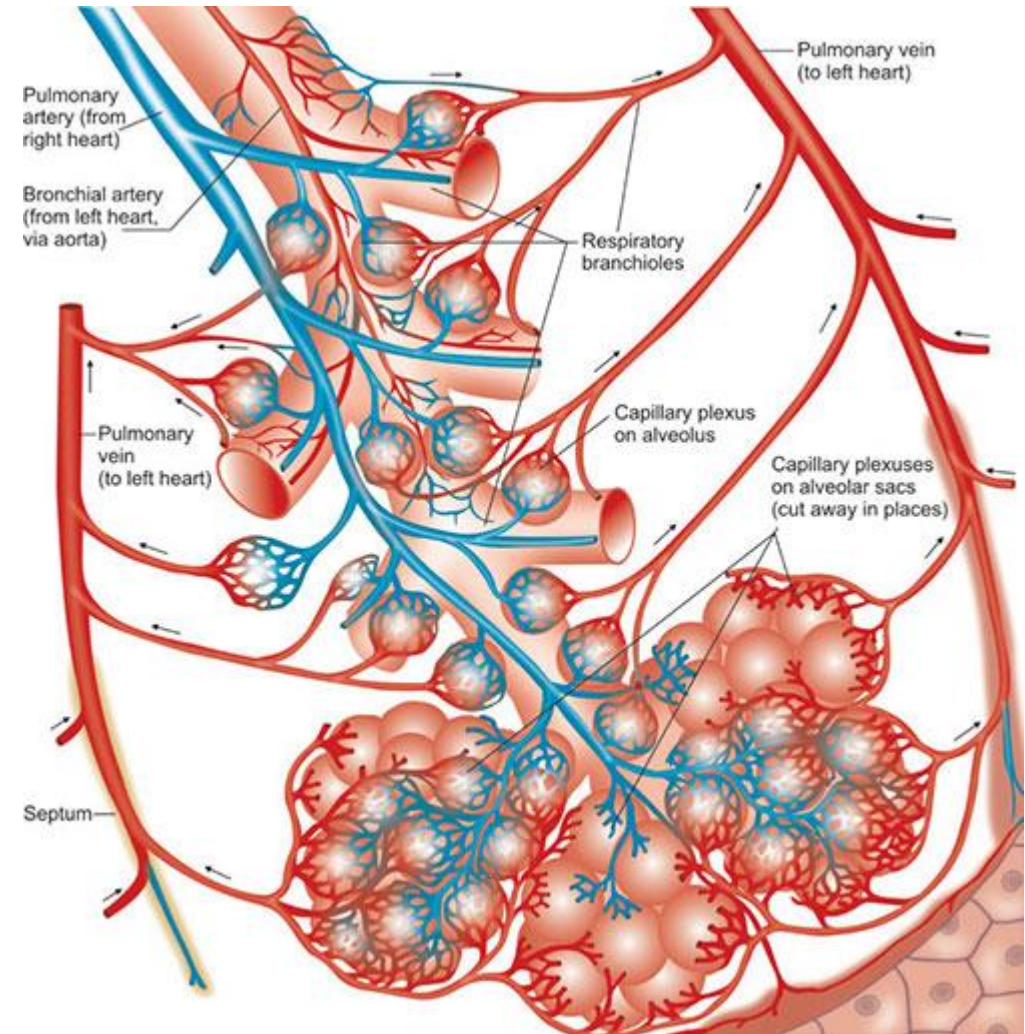
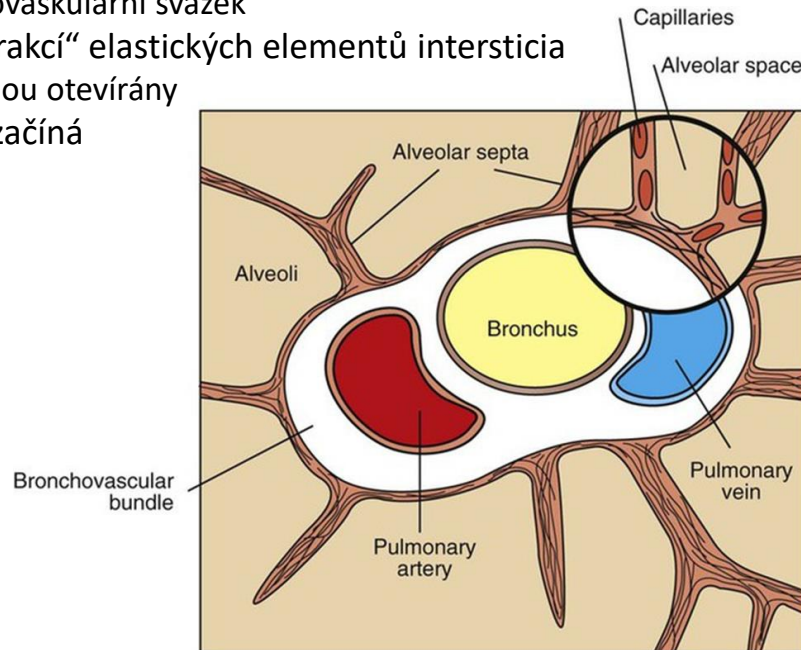
η = viscosity of blood; l = vessel length;

r = vessel radius

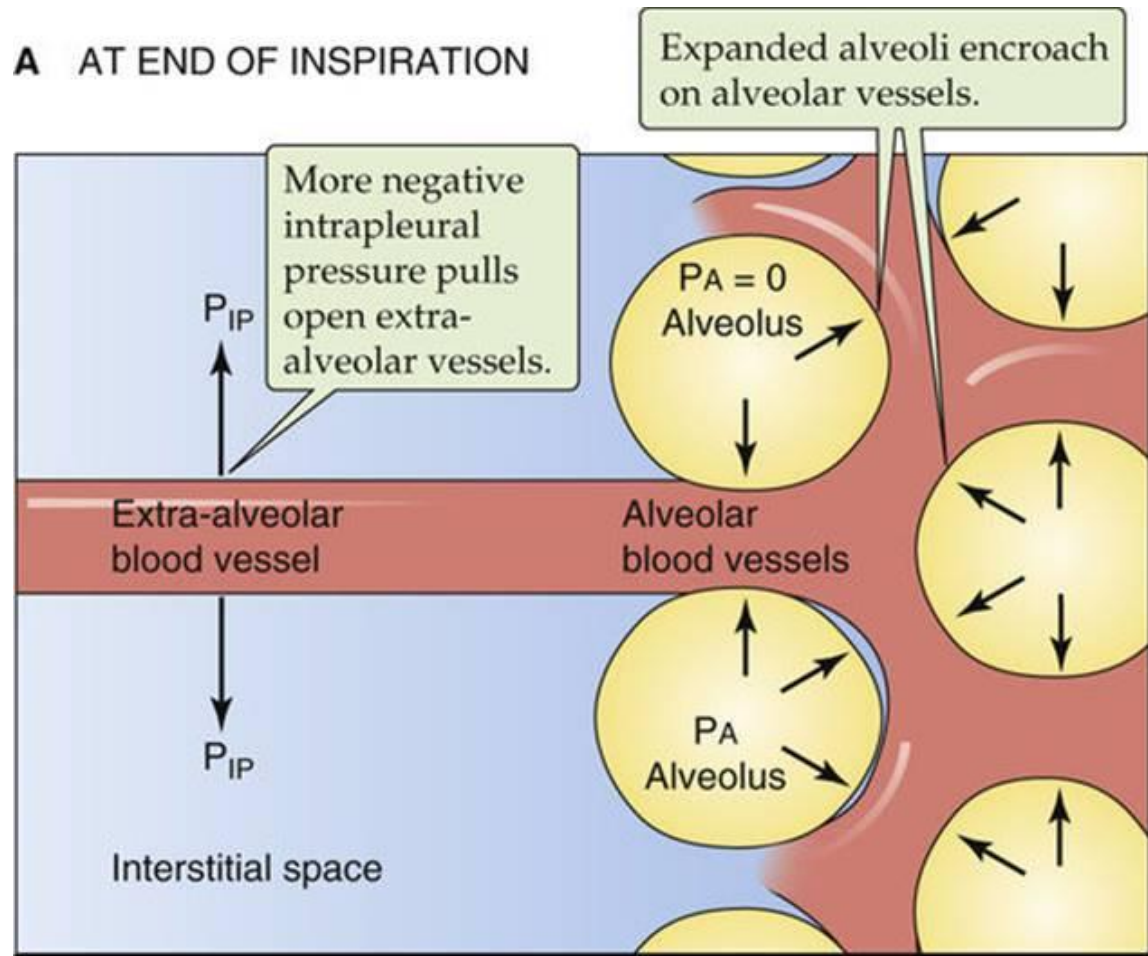


Plicní cirkulace – alveolární a extra-alveolární cévy

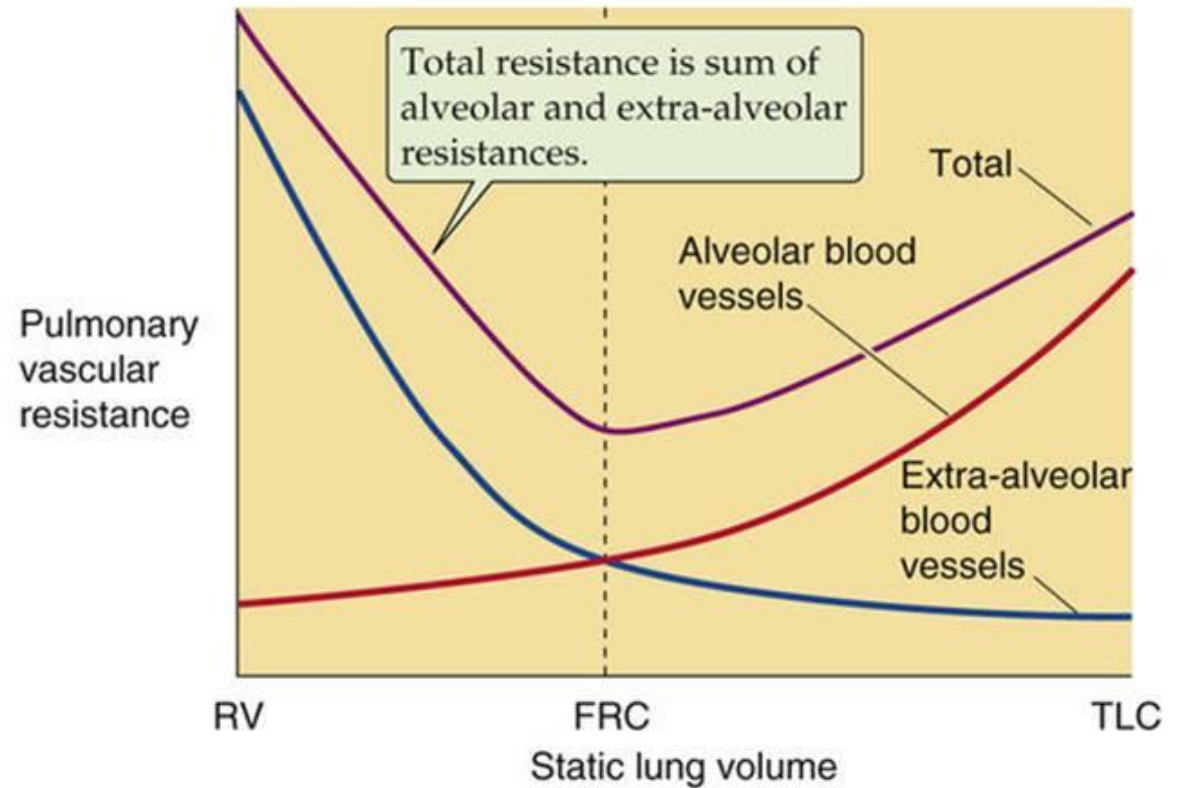
- efekt ventilace na plicní cirkulaci
 - pasivní = komprese a změny distenze vlivem změn plicních objemů
 - aktivní = efekt alveolární hypoxie (HPV viz dále)
- pasivní efekty
 - **alveolární cévy**
 - kapiláry alveolárních sept
 - působí na ně alveolární tlak (mění se během nádechu a výdechu)
 - nádechem jsou tedy komprimovány
 - **extra-alveolární cévy**
 - arterie a vény v intersticiu lemující větvení dýchacích cest
 - tvoří tzv. „bronchovaskulární svazek“
 - roztahovány „radiální trakcí“ elastických elementů intersticia
 - tudíž nádechem jsou otevírány
 - místo, kde se iniciálně začíná kumulovat tekutina při plicním edému



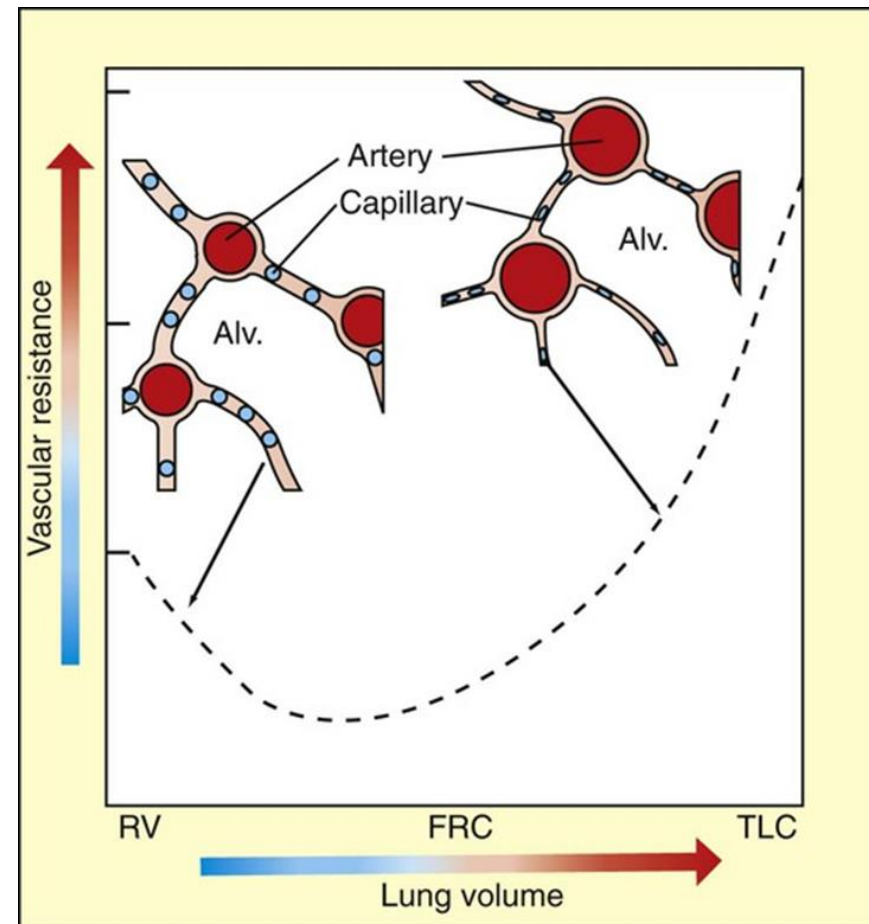
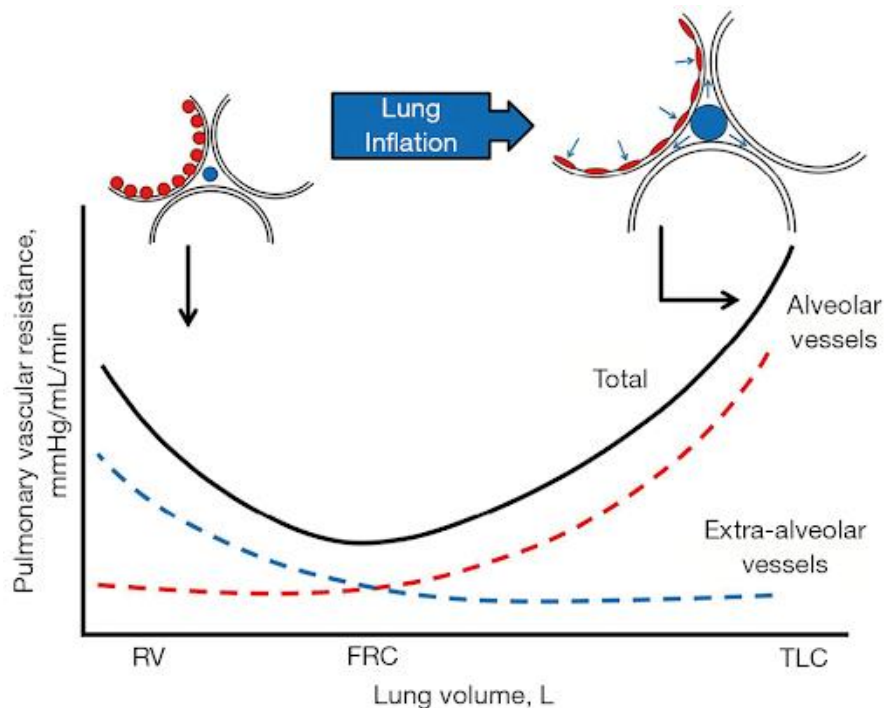
Plicní vaskulární rezistence je minimální při FRC



B DEPENDENCE OF VASCULAR RESISTANCE ON LUNG VOLUME

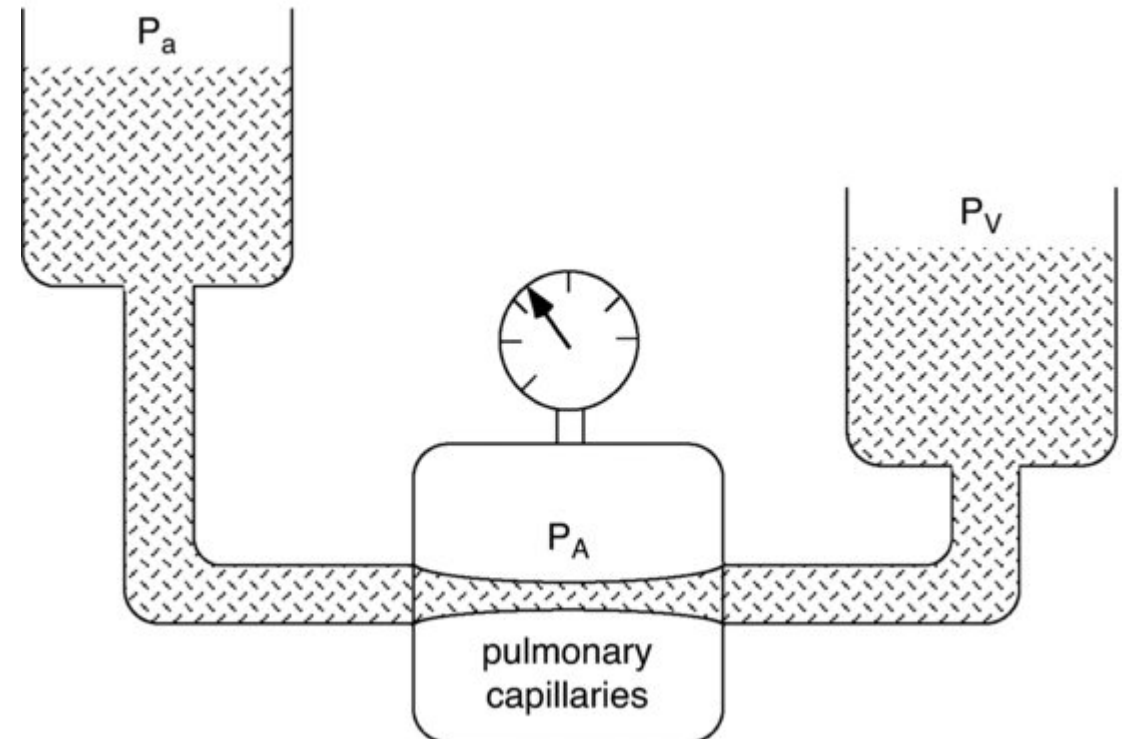
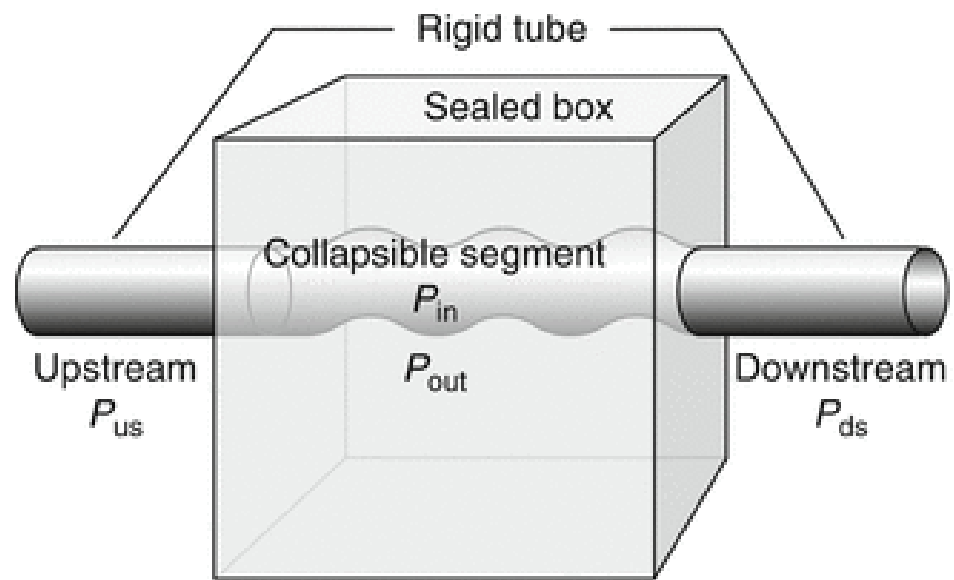


Vztah mezi objemem plic a PVR

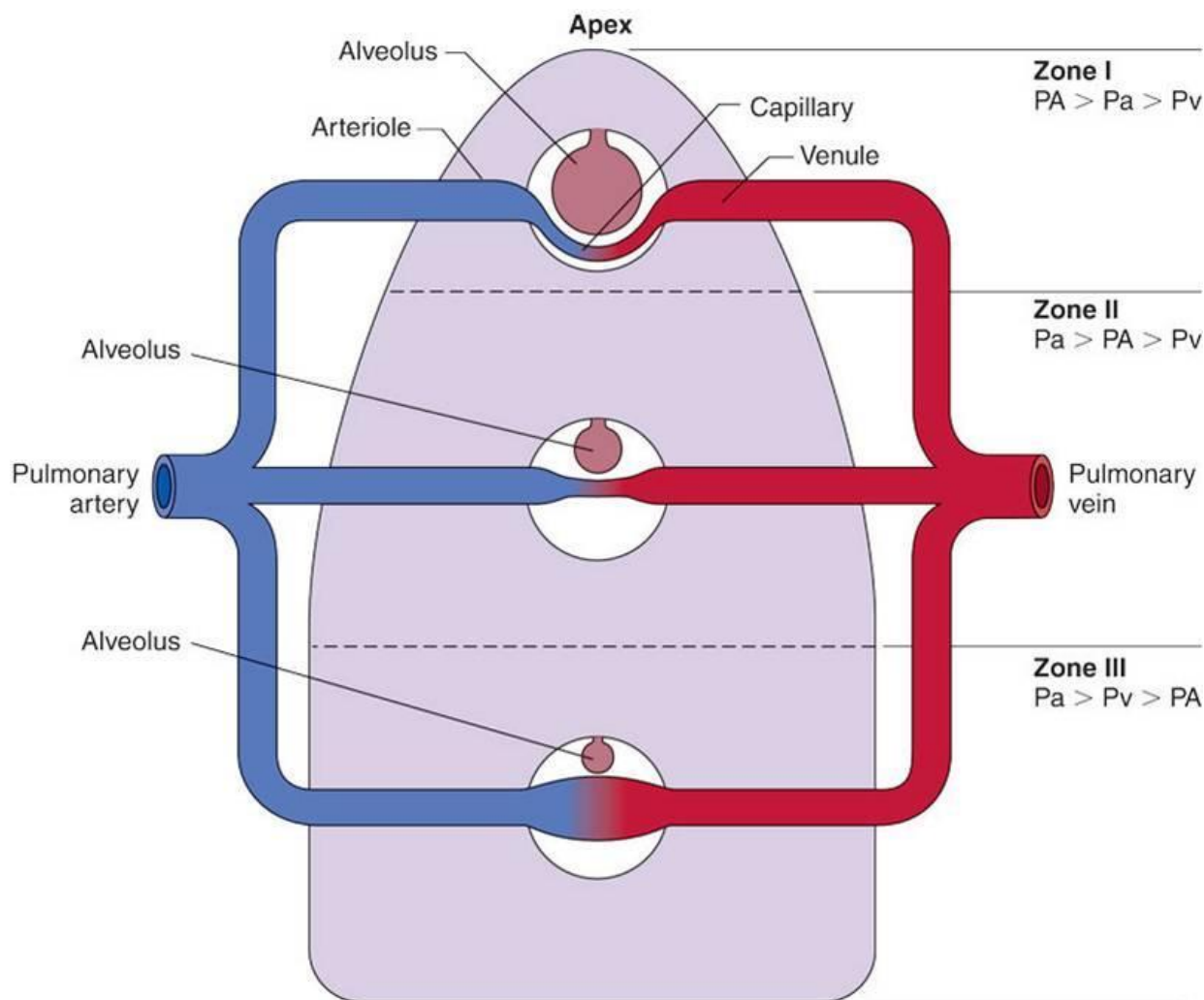


- PVR je hlavní determinantou afterloadu RV
- významně roste při obou extrémních objemů plic
 - během nárůstu z reziduálního objemu (RV) k celkové plicní kapacitě (TLC) “alveolární” cévy (červeně) jsou zvýšeně komprimovány zvýšeným alveolárním tlakem, takže jejich rezistence roste
 - zatímco “extra-alveolární” cévy (modře) se dilatují (a napřimují) s inflací plic
- u zdravého člověka tyto protichůdné efekty inflace určují minimální PVR při funkční reziduální kapacitě (FRC)

„Starling resistor“ – efekt alveolárního tlaku na průsvit cév



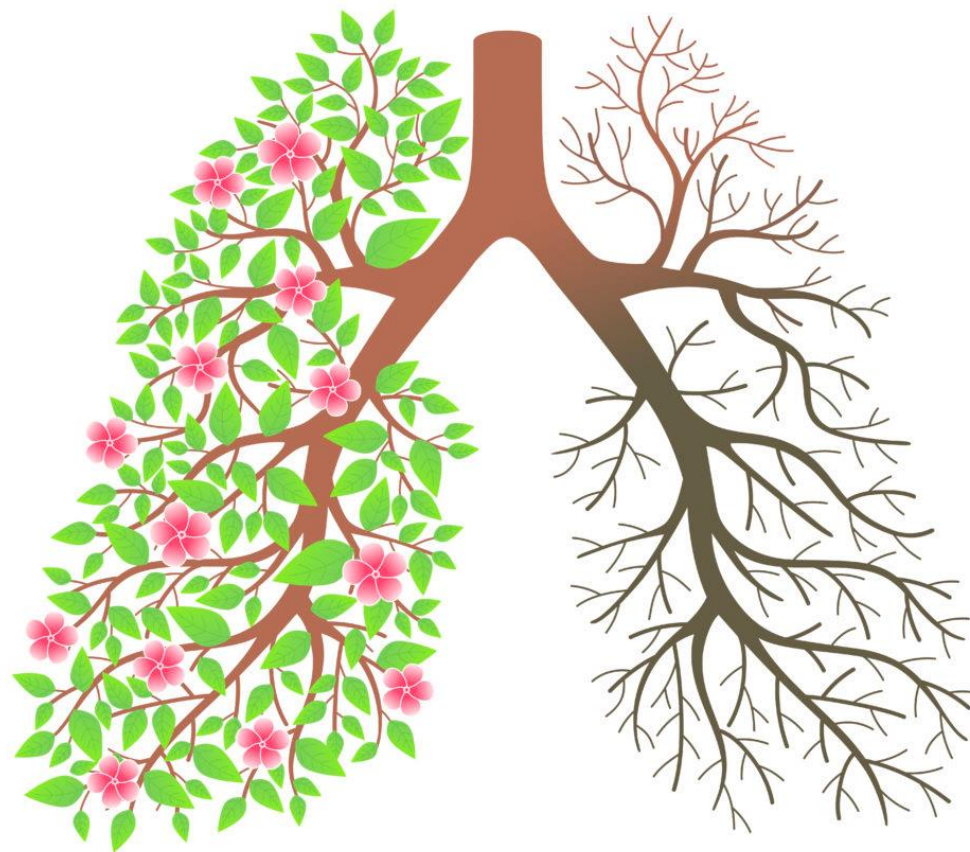
Efekt ventilace (tlaků) na perfuzi: koncept plicních zón



(From McCance KL, Huether SE, editors: *Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children*, ed 4, St Louis, 2002, Mosby.)

- **zóna 1**
 - u normální plíce (ve vzpřímeném postoji) prakticky neexistuje
 - patologicky se zvětšuje u
 - **hypotenze/hypovolemie (např. krvácení)**
 - **mechanická ventilace plic s pozitivním přetlakem**
- **zóna 2**
 - průtok je určen rozdílem Pa a PA a ne tlakovým gradientem Pa – Pv
 - patologicky se zvětšuje u
 - **hypoventilace a dýchání s malým DO**
- **zóna 3**
 - průtok je určen rozdílem Pa – Pv, protože oba jsou větší než alveolární tlak (PA)
 - patologicky se zvětšuje u
 - **PH a atelektázy**

PLICNÍ HYPERTENZE

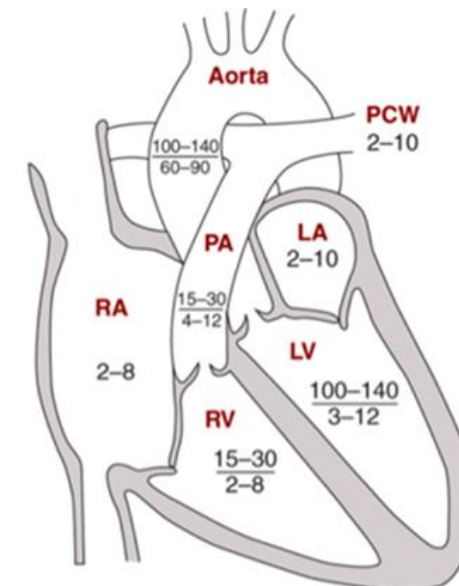


Plicní hypertenze (mPAP >25 mmHg) – diagnóza

- definována jako abnormální vzestup krevního tlaku v plicnici
 - nejedná se o onemocnění (s výjimkou primární PAH), ale hemodynamickou abnormalitu, která provází řadu onemocnění
- kritéria PH – tlak v a. pulmonalis
 - systolický tlak > 35 mmHg,
 - **střední tlak > 25 mmHg,**
 - diastolický tlak > 12 mmHg
- iniciační diagnóza (nebo screening) echokardiograficky, ale Doppler odhaduje PAP nepřesně u mnoha pacientů a nemůže být spolehlivě využit ke kvantifikaci RA, plicního venózního, LA nebo LV tlaku
- PAP lze změřit pravostrannou srdeční katetrizací
- další důležité parametry pro PH klasifikaci a stanovení prognózy
 - right ventricular end-diastolic pressure (RVEDP)
 - left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP)
 - levostranná katetrizace se provádí jen výběrově u indikovaných pacientů (stanovení LV a LA tlaků)
 - vrozené srdeční vady a strukturální srdeční onemocnění
 - běžně se za surogát LVEDP považuje end-expiratory pulmonary artery wedge pressure (PAWP)

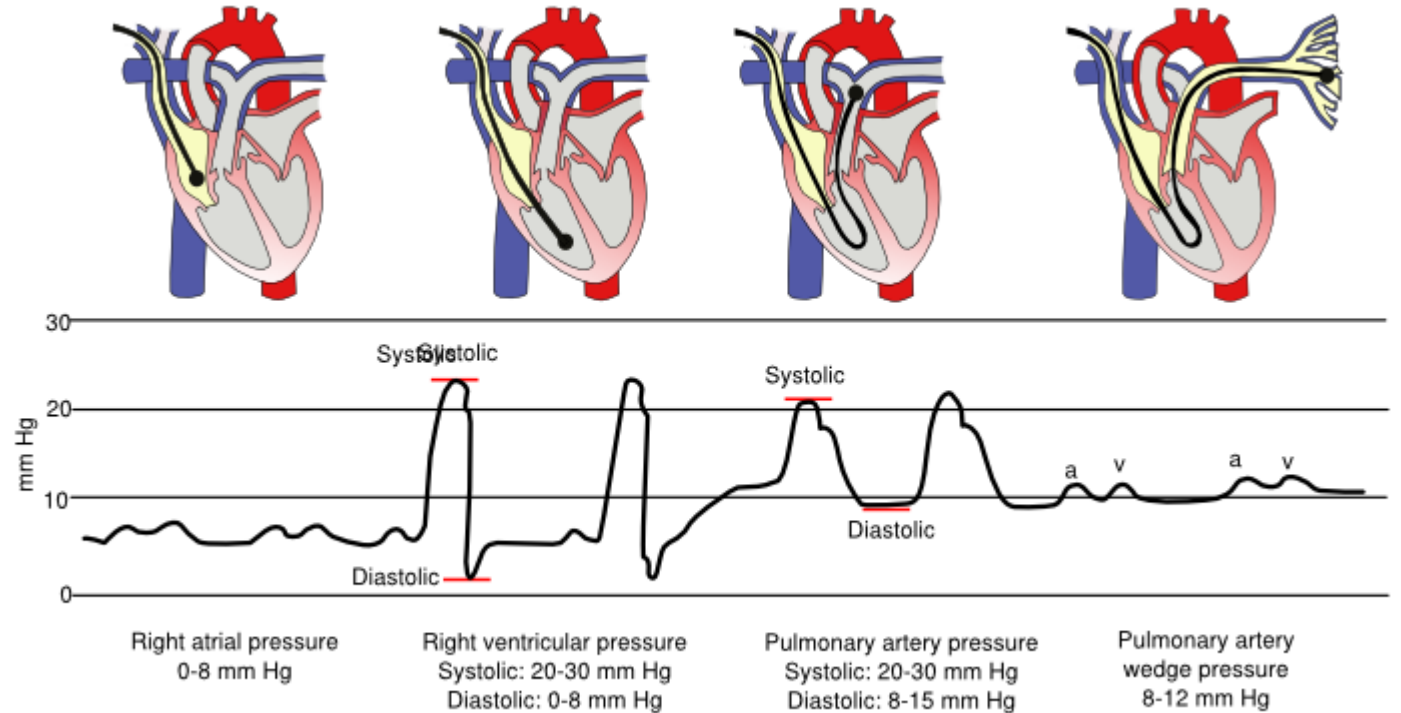
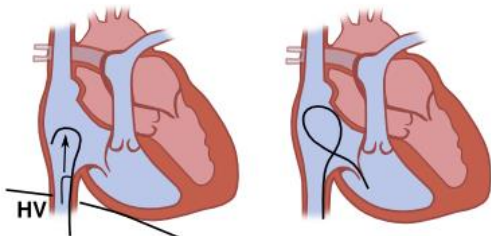
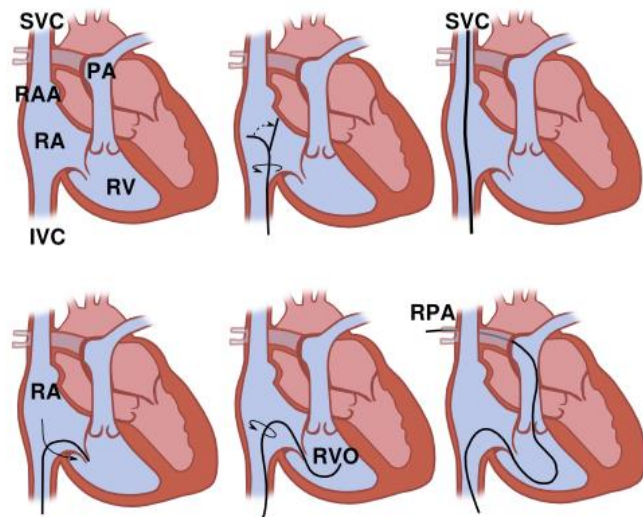
Table 1: Classification Pulmonary Hypertension

Group 1	Pulmonary Arterial Hypertension
Group 2	PH from left-sided heart disease
Group 3	PH from chronic hypoxic lung disease
Group 4	PH from chronic blood clots
Group 5	Unclear multifactorial mechanisms (sarcoidosis, hematological disorders, etc)



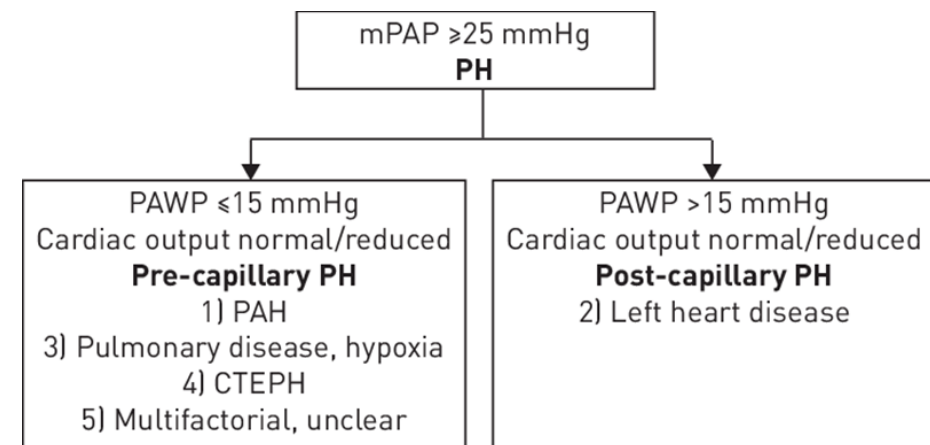
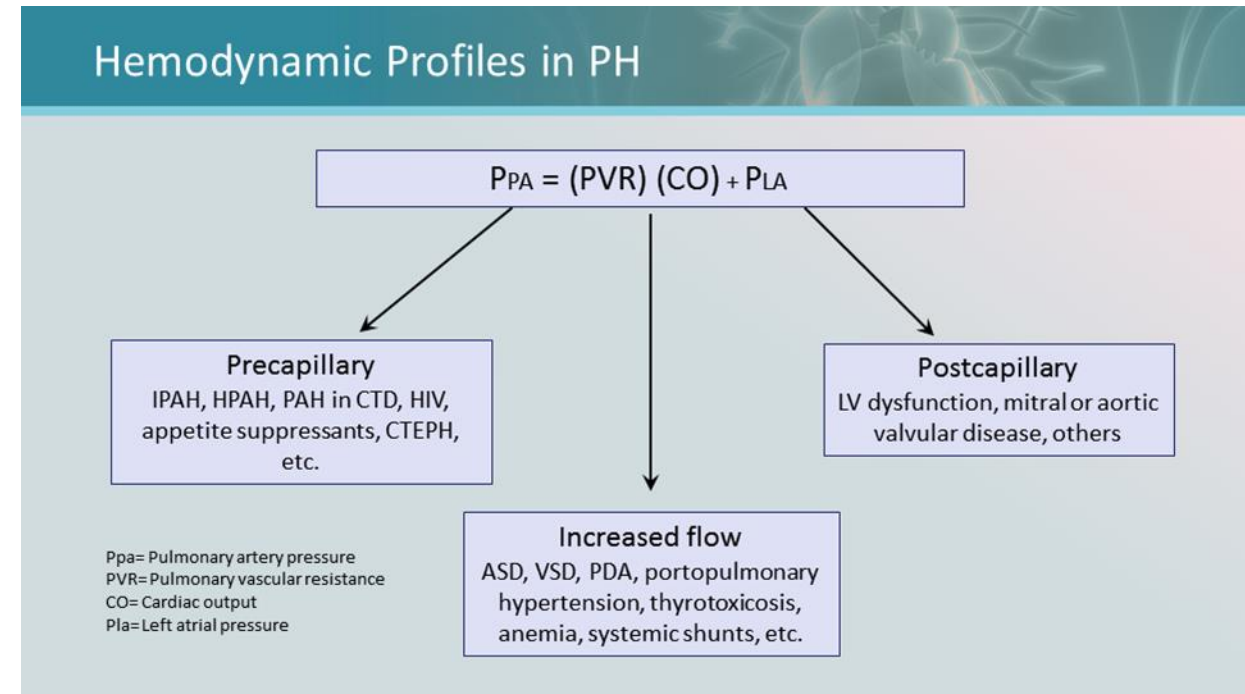
Pravostranná srdeční katetrizace

- přesné stanovení tlaků generovaných jednotlivými srdečními dutinami (a cévami)
- provádí se katetrem (běžně označovaný jako Swan-Ganz katetr) po lokální anestezii z femorálního, jugulárního, brachiálního nebo subklaviálního žilního přístupu



Plicní hypertenze (mPAP >25 mmHg) – patogeneze

- Z hlediska **hemodynamiky** rozlišujeme patofyziologické typy PH:
 - pre-kapilární PH
 - normální tlak v zaklínění
 - sk. 1, 3, 4 a některé 5
 - post-kapilární PH
 - sk. 2
 - hyperkinetickou PH
 - některé 5 – např. hypertyreóza, srdeční vady (komunikace) aj.
- patogeneticky je PH výsledkem triády procesů
 - **vazokonstrikce**
 - **remodelace malých plicních arterií**
 - **mikrotrombotizace**



PH (mPAP >25 mmHg) – etiologická klasifikace

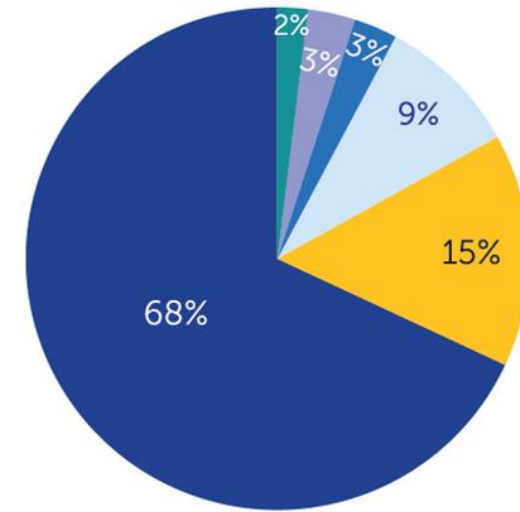
Table 1. Clinical Classification of Pulmonary Hypertension

Classification	Targeted treatment available?
Group 1*: Pulmonary arterial hypertension Including idiopathic, heritable, and HIV-associated; systemic sclerosis and other connective tissue disease; congenital heart disease; schistosomiasis; drug- and toxin-induced	Yes
Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease Including systolic and diastolic dysfunction and valvular heart disease	No
Group 3: Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia Including chronic obstructive pulmonary disease, sleep-disordered breathing, and interstitial lung disease	No
Group 4: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Yes
Group 5: Multifactorial pulmonary hypertension Including metabolic, systemic, and hematologic disorders (sickle cell disease), and others	No

HIV = human immunodeficiency virus.

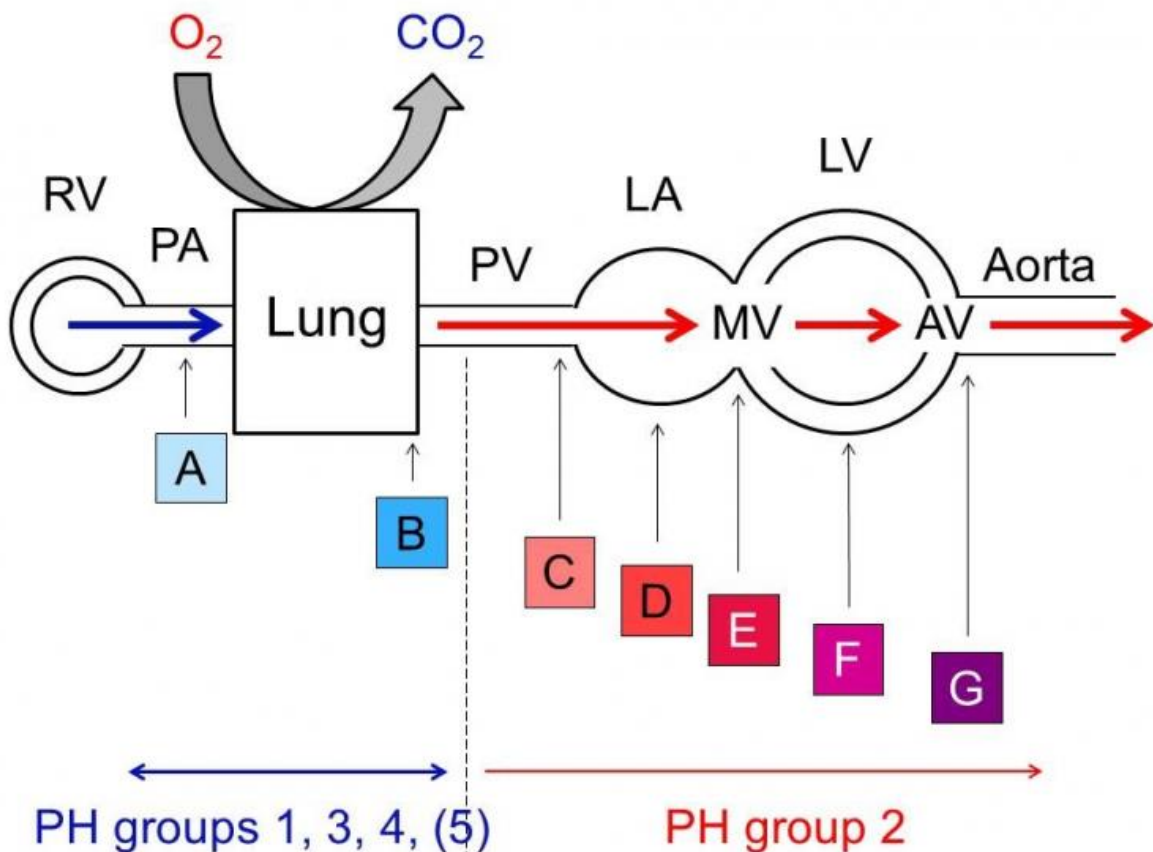
*—Also includes 1' (pulmonary venoocclusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis) and 1" (persistent pulmonary hypertension of the newborn).

Information from references 3, 4, and 6.



- PAH (WHO Group 1)
- PH due to Left Heart Disease (WHO Group 2)
- PH due to Chronic Lung Disease (WHO Group 3)
- CTEPH (WHO Group 4)
- PH due to unknown causes (WHO Group 5)
- Misc.

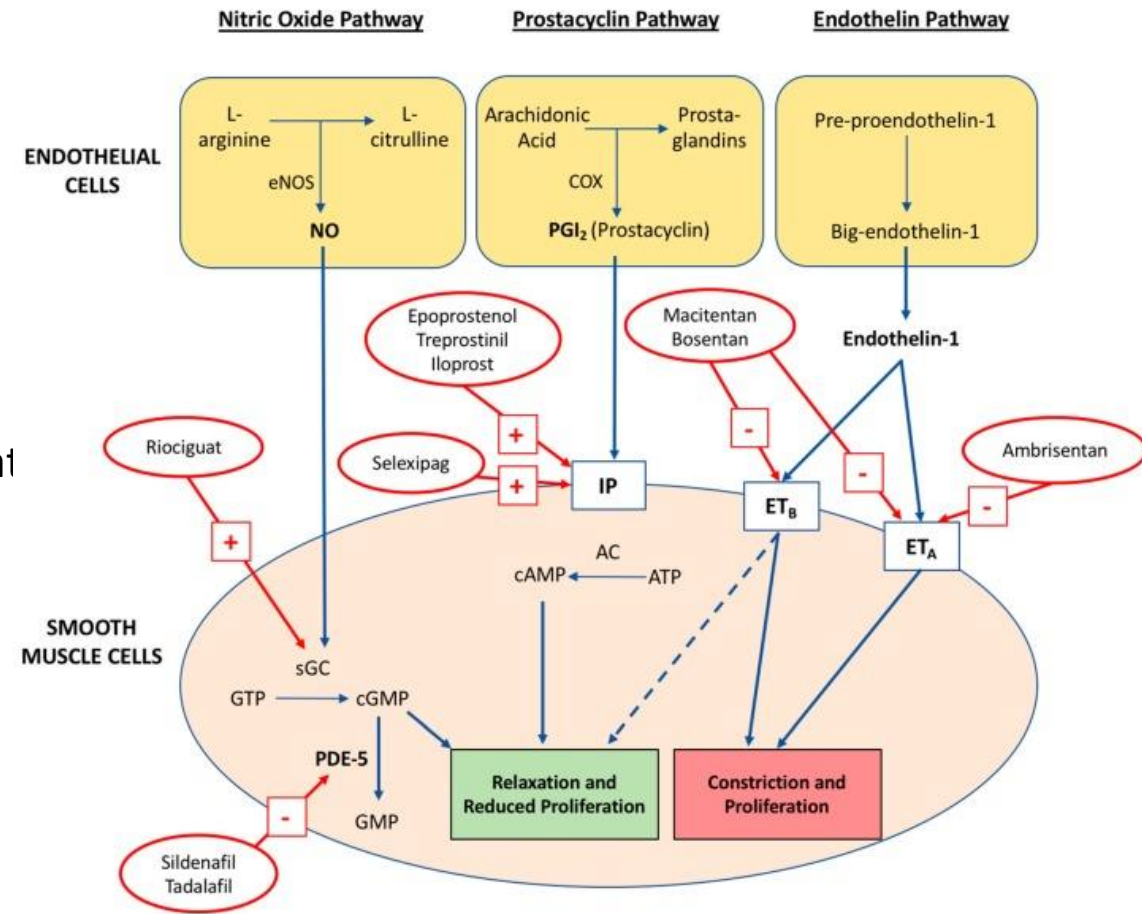
(A–G): důvod nárůstu tlaku v plicnici



- A - pulmonary arteries and arterioles:
 - pulmonary arterial hypertension
 - pulmonary hypertension associated with lung diseases (PH-lung)
- B - pulmonary venules:
 - pulmonary veno-occlusive disease
- C - pulmonary veins:
 - PV stenosis
- D - left atrium:
 - stiff LA
- E - mitral valve:
 - mitral stenosis
 - mitral regurgitation
- F - left ventricle:
 - heart failure with reduced ejection fraction
 - heart failure with preserved ejection fraction
- G left ventricular outflow tract:
 - aortic stenosis

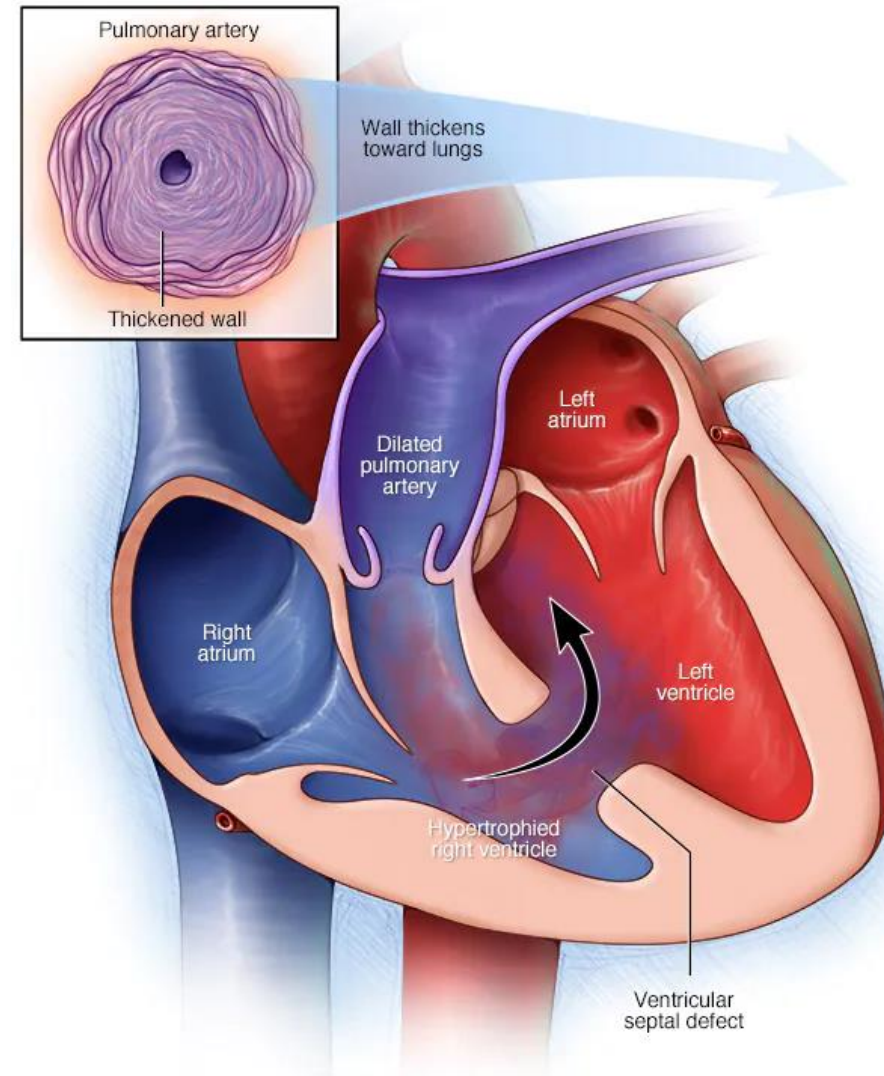
Sk. 1: plicní arteriální hypertenze (PAH)

- mPAP \geq 25 mmHg, PAWP \leq 15 mmHg (tj. pre-kapilární) a PVR $>$ 3 Wood Units
- typy PAH
 - idiopatická (iPAH) představuje většinu případů v této skupině
 - iPAH je častější u žen středního věku, má rodinnou anamnézu a v některých případech (hereditární iPAH) i prokazatelné genetické varianty = např. bone morphogenetic protein receptor type 2 (*BMPRII*) mutace
 - sekundárně u
 - nemoci pojiva (connective tissue diseases, CTD)
 - vrozené srdeční vady vedoucí k L-R zkratu a hyperkinetické plicní cirkulaci
 - viz Eisenmengerův syndrom
 - léky, toxiny, HIV, schistosomiasis, portální hypertenze, ...
- pre-kapilární arterioly jsou postiženy angioproliferativní vaskulopatií která zvyšuje PVR a tedy zvyšuje RV afterload – výsledkem je pravostranné srd. selhání (dominantní příčina mortality)
- management PAH pokročil recentně velmi výrazně díky hlubšímu pochopení patofyziologie a cílí zejm. na 3 klíčové signální dráhy
 - oxid dusnatý (nitric oxide, NO)
 - phosphodiesterase 5 inhibitory (PDE-5i)
 - guanylate cyclase (GC) stimulatory
 - prostacyclin (PGI_2) - thromboxane A_2 (TXA_2)
 - prostacyclin analoga a receptor agonisté
 - endothelin-1 (ET-1)
 - endothelin receptor antagonisté (ERAs) dostupné jako ET_A selektivní nebo duální směřující na ET_A a ET_B receptory



Eisenmengerův syndrom

- PAH se u pacientů s vrozenou srd. vadou vyvíjí jako důsledek zvýšeného plicního průtoku při existenci levo-pravého zkratu
 - jednoduché vady
 - atriální septální defekt (ASD)
 - ventrikulární septální defekt (VSD)
 - patent ductus arteriosus
 - komplexní vady
 - kompletní atrioventrikulární septální defekt (AVSD)
 - truncus arteriosus
 - jednokomorové srdce
 - transpozice velkých arterií
- Eisenmengerův syndrom je pozdním důsledkem kvůli obrácení tlakového gradientu a z iniciálního L-R zkratu v R-L (pulmonálně-systémový) vlivem remodelace plicní vaskulatury



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

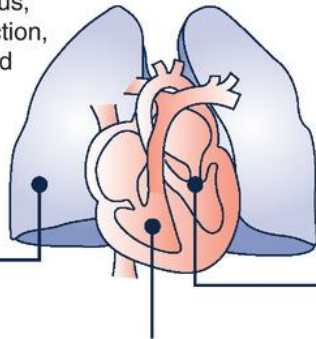
Sk. 2: PH při onemocnění levého srdce

Symptoms and Clinical presentations

- Exertional dysnoea and exercise intolerance
- Elderly female (>60 years)
- Present with multiple comorbidities (eg. obesity, diabetes mellitus, hypertension, renal dysfunction, coronary artery disease, and atrial fibrillation)

Chest X-ray

- Pleural effusions
- Pulmonary oedema
- Pulmonary congestion



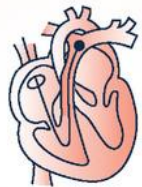
Blood test

- BMP $\geq 35\text{pg/ml}$ and/or
- NT-proBNP $\geq 125\text{pg/ml}$

Echocardiography

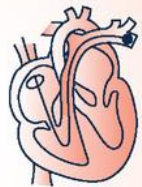
- LA/RA enlargement
- LV/RV hypertrophy
- LV diastolic dysfunction
- Preserved LV systolic function (eg. LVEF $\geq 50\%$, LVEDV $< 97\text{ml/m}^2$)

Right heart catheterization



mPAP

At rest $\geq 25\text{mmHg}$
During exercise* $> 30\text{mmHg}$

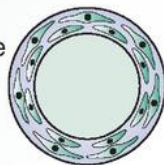


PAWP

$> 15\text{mmHg}$
 $\geq 25\text{mmHg}$

Pre-capillary component

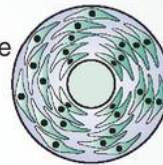
Absence



lcPH

DPG $< 7\text{mmHg}$
PVR ≤ 3 Wood units

Presence



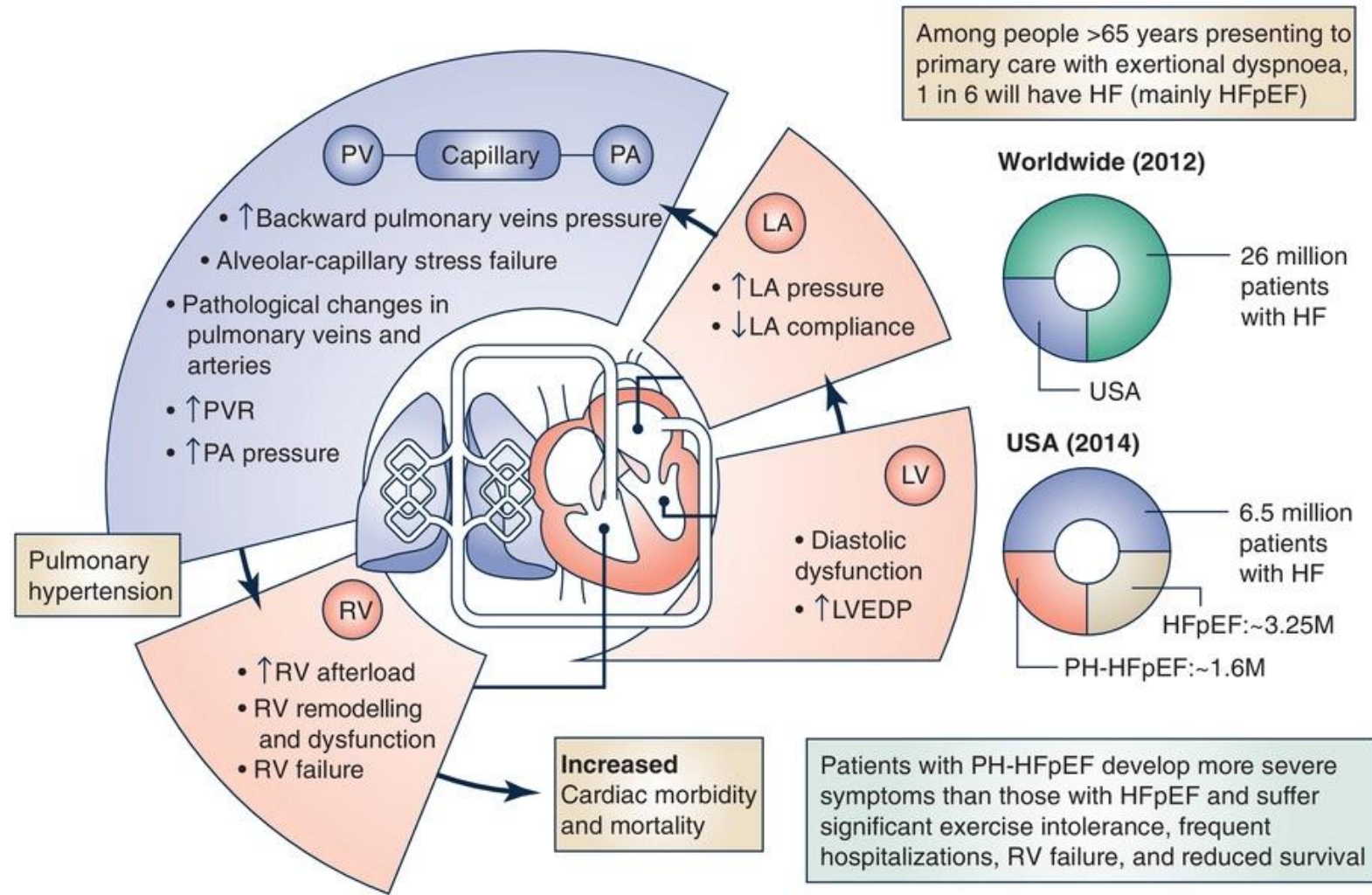
CpcPH

$\geq 7\text{mmHg}$
 > 3 Wood units

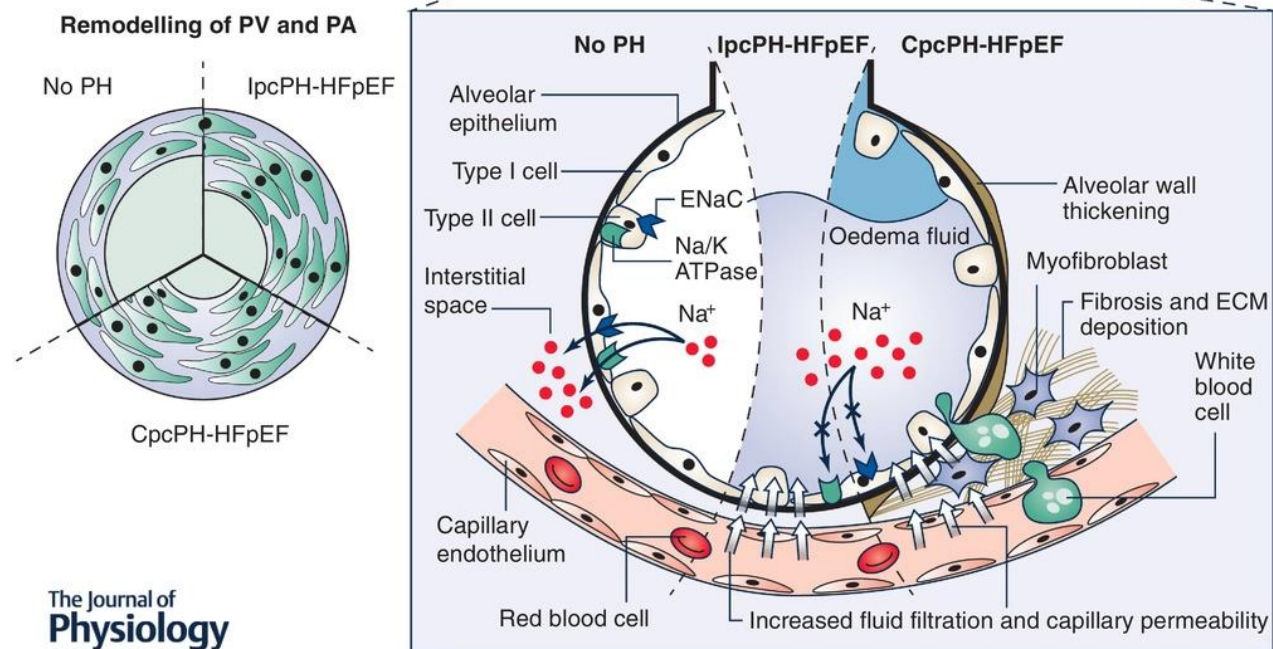
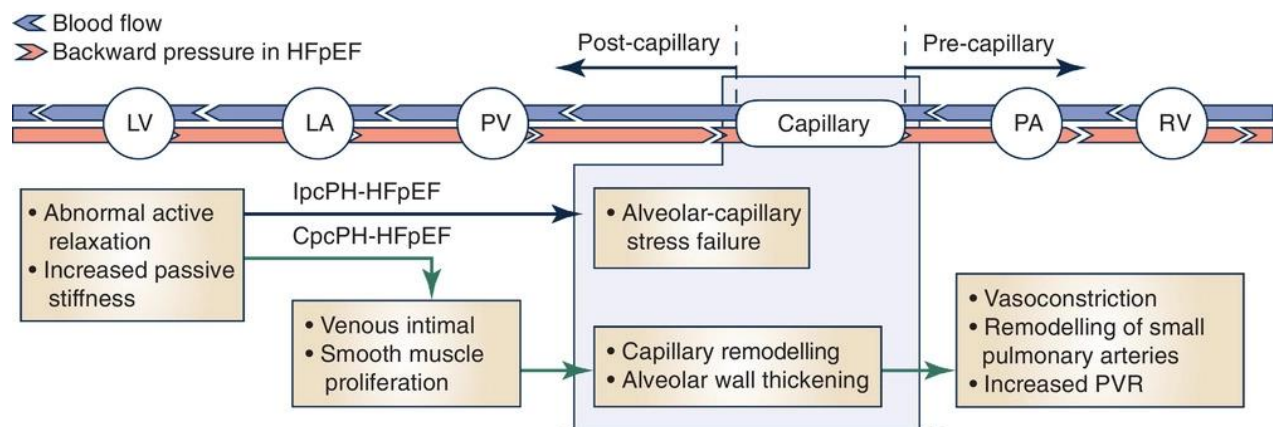
The Journal of
Physiology

- mPAP ≥ 25 mmHg, PAWP > 15 mmHg (tj. post-kapilární) a PVR normální (< 3 Wood Units)
- příčiny
 - dospělá populace
 - systolické nebo diastolické SS (HFpEF nebo HFrEF)
 - ICHS, dekomp. SAH, kardiomyopatie, myokarditidy, obezita, diabetes, ...
 - » obr. plicní cévní komplikace u HFpEF
 - chlopní vady
 - stenózy nebo regurgitace
 - pediatrická populace
 - anatomicky definované levostranné obstrukce v oběhu
 - např. chlopní (aortální) stenóza, koarktace aorty
 - obstrukční hypertrofická kardiomyopatie
 - jiné

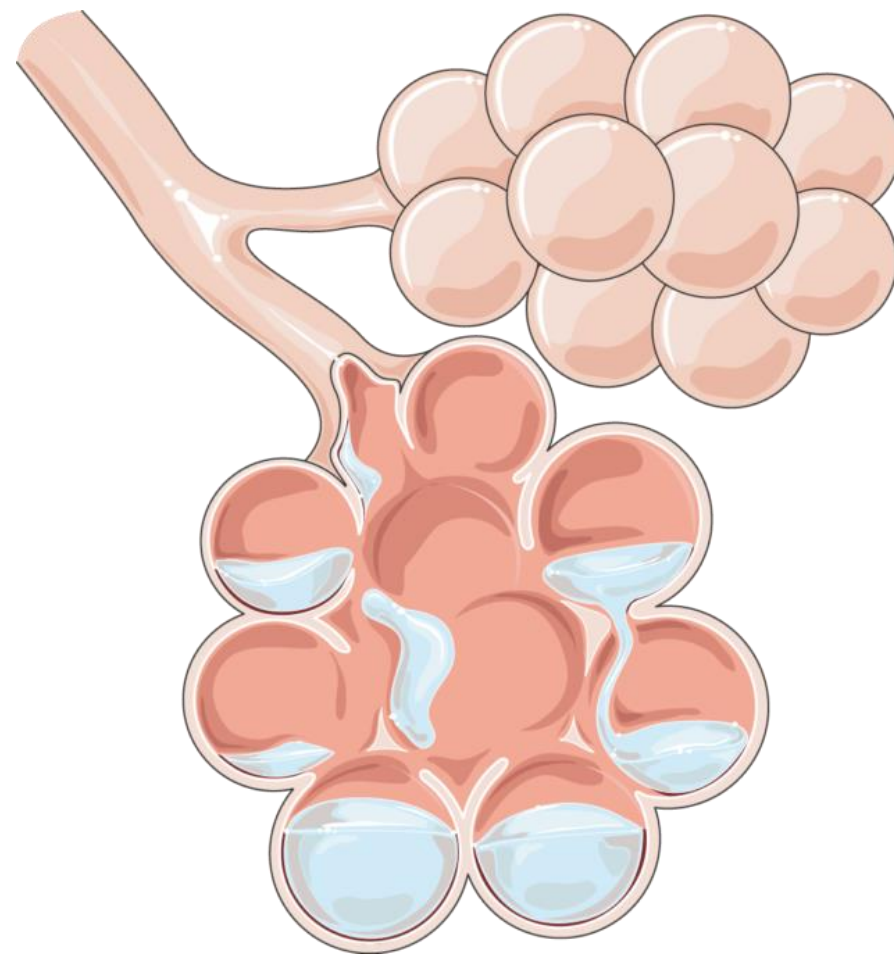
Progrese onemocnění levého srdce do kongestivního SS



Plicní kongesce může vést plicnímu edému

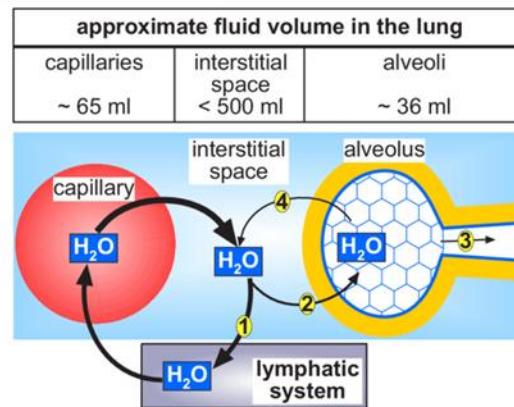
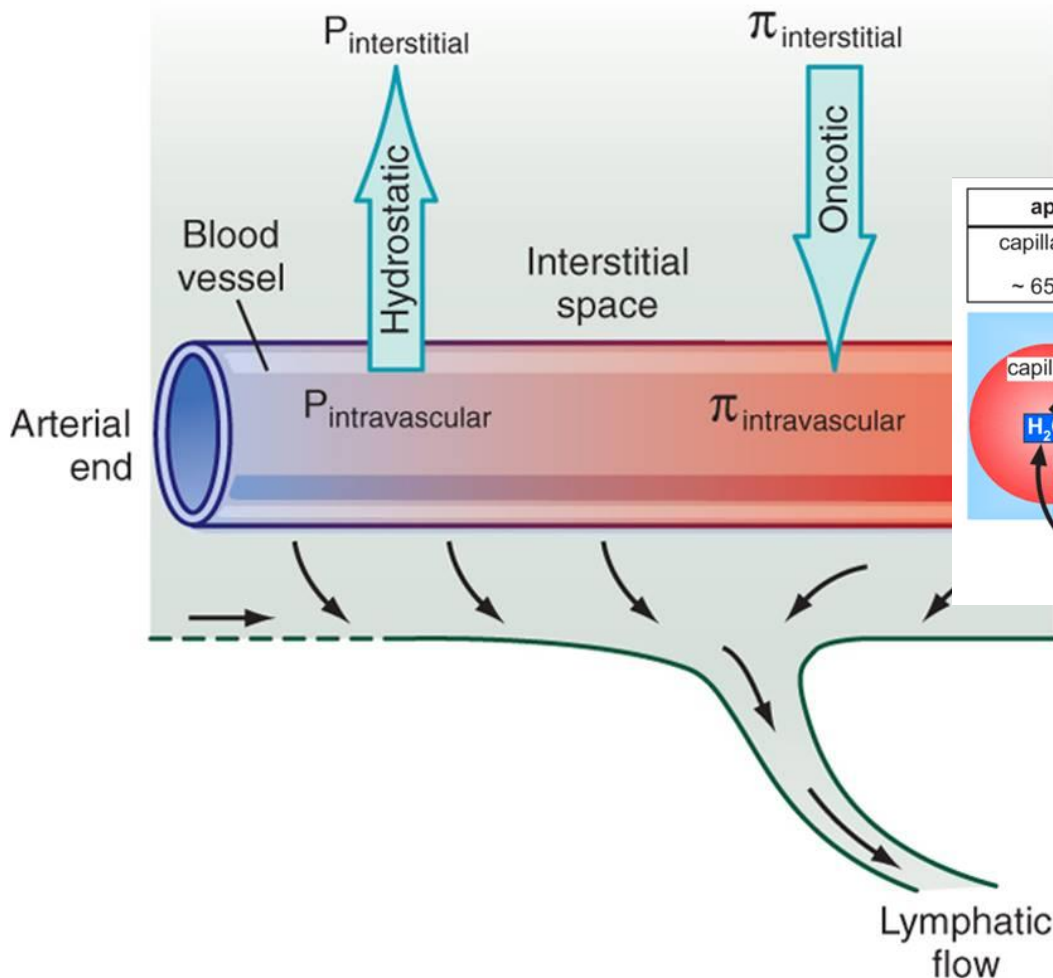


PLICNÍ EDÉM



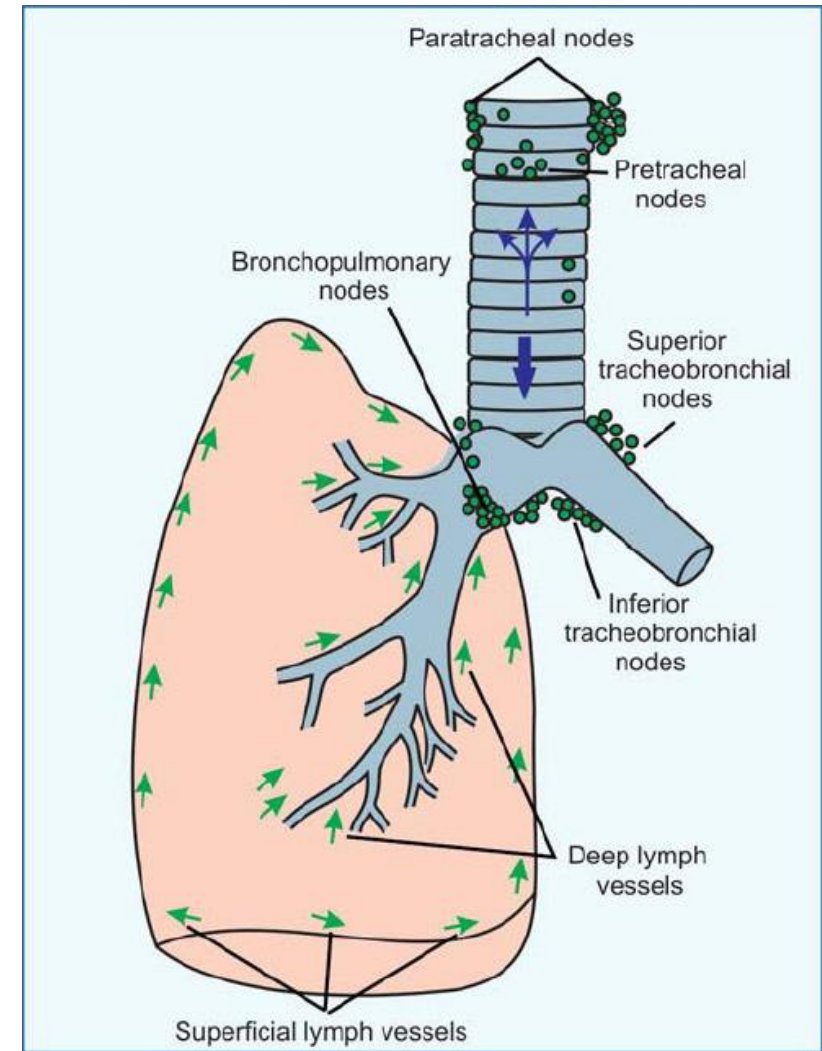
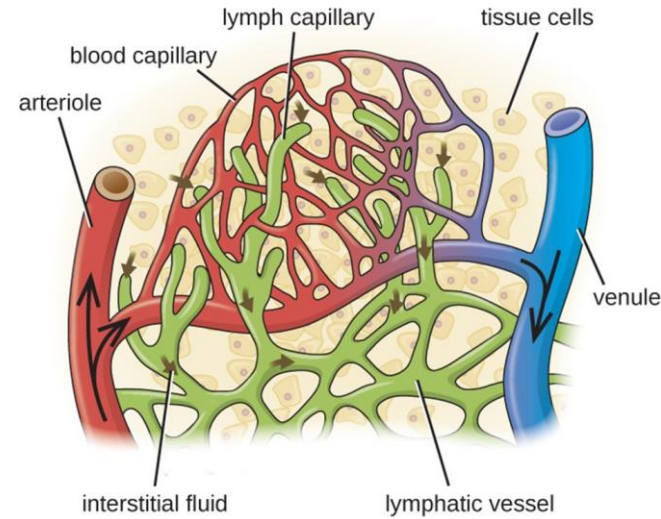
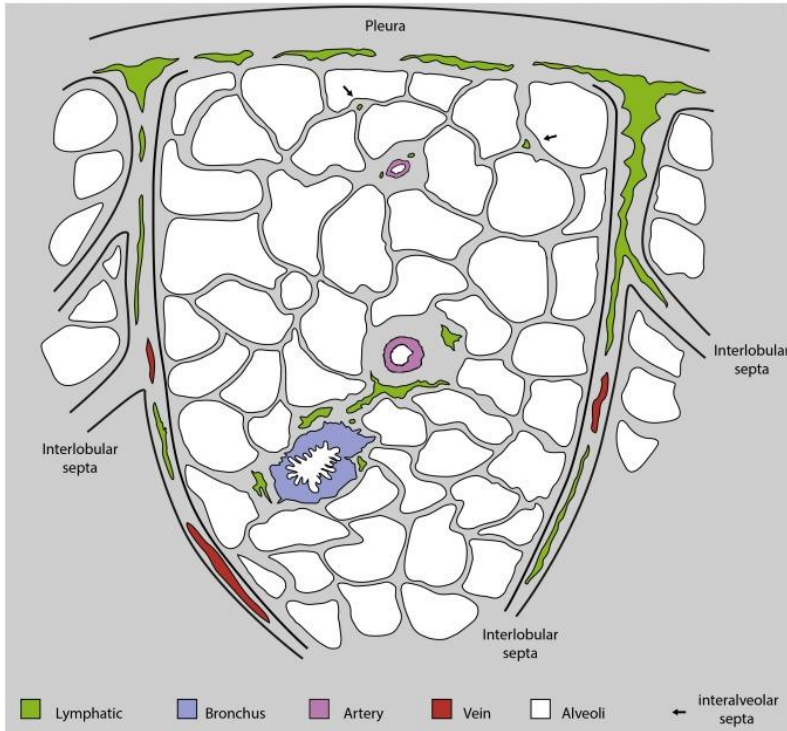
Rovnováha tekutin v plicích

PULMONARY CAPILLARY FLUID BALANCE



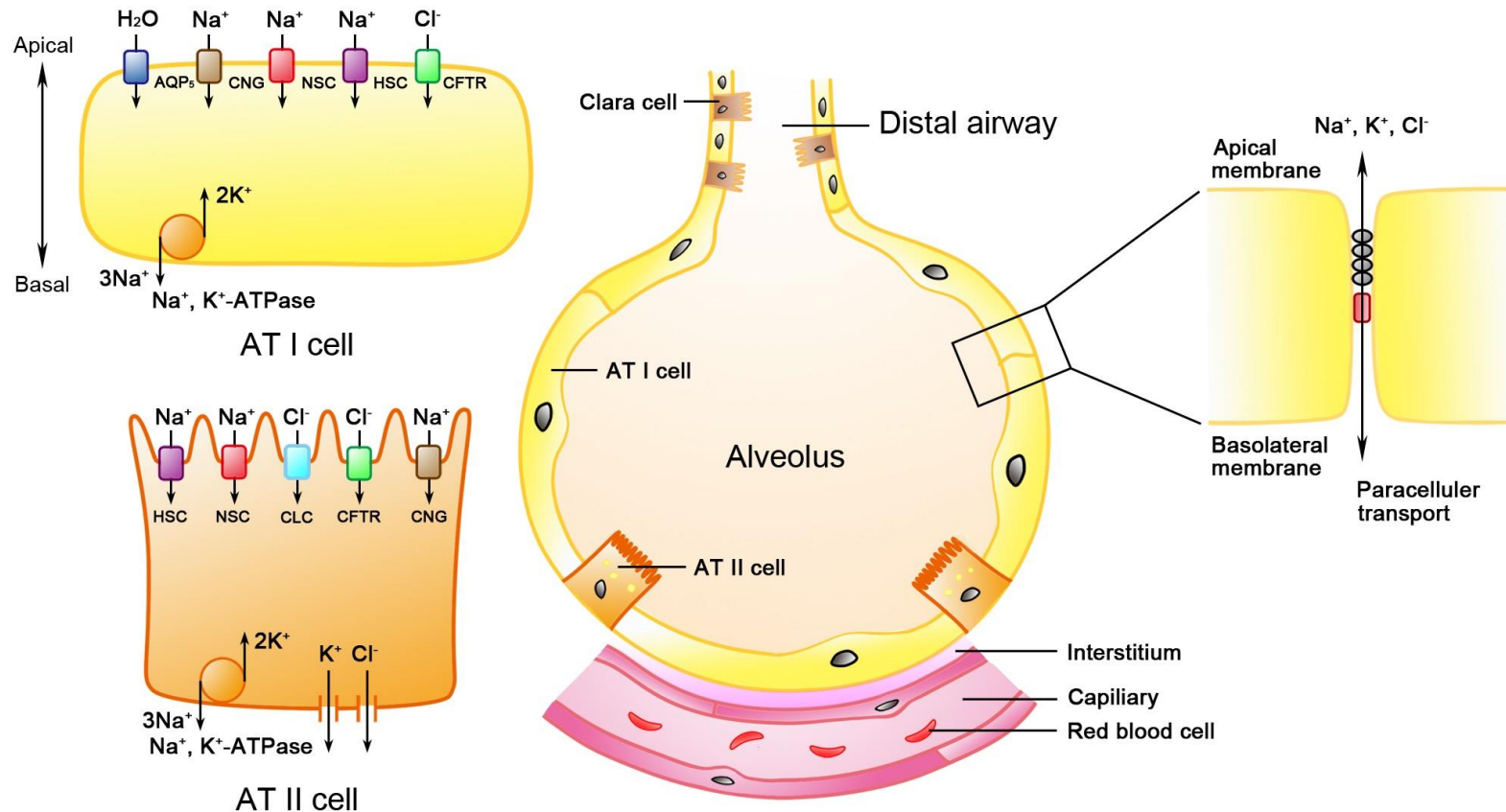
- co určuje distribuci tekutin v plicním parenchymu?
 - (1) hydrostatický tlak
 - favorizuje filtraci v plicích, protože je pozitivní proti tlaku v intersticiu
 - (2) onkotický tlak (zejm. albumin)
 - inhibuje filtraci, protože je velmi nízký v intersticiu
 - (3) permeabilita
 - permeabilita kapilární vrstvy >>> alveolární vrstvy
 - rozdílná mezibuněčná spojení
 - částečně propustné pro albumin
- výsledkem je malý tlakový gradient do intersticia, ale ne do alveolu!!!
 - odtud je drenována lymphatickými cévami
 - u plic velmi důležitý mechanismus

Plicní lymfatický systém



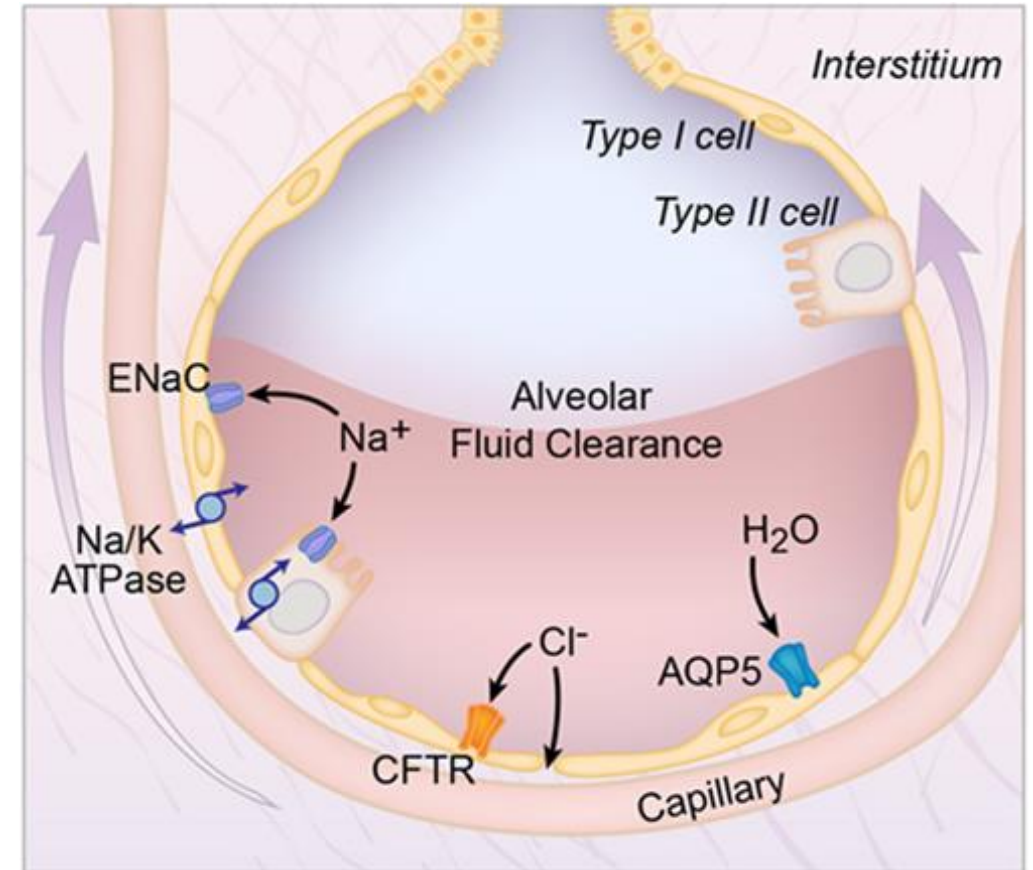
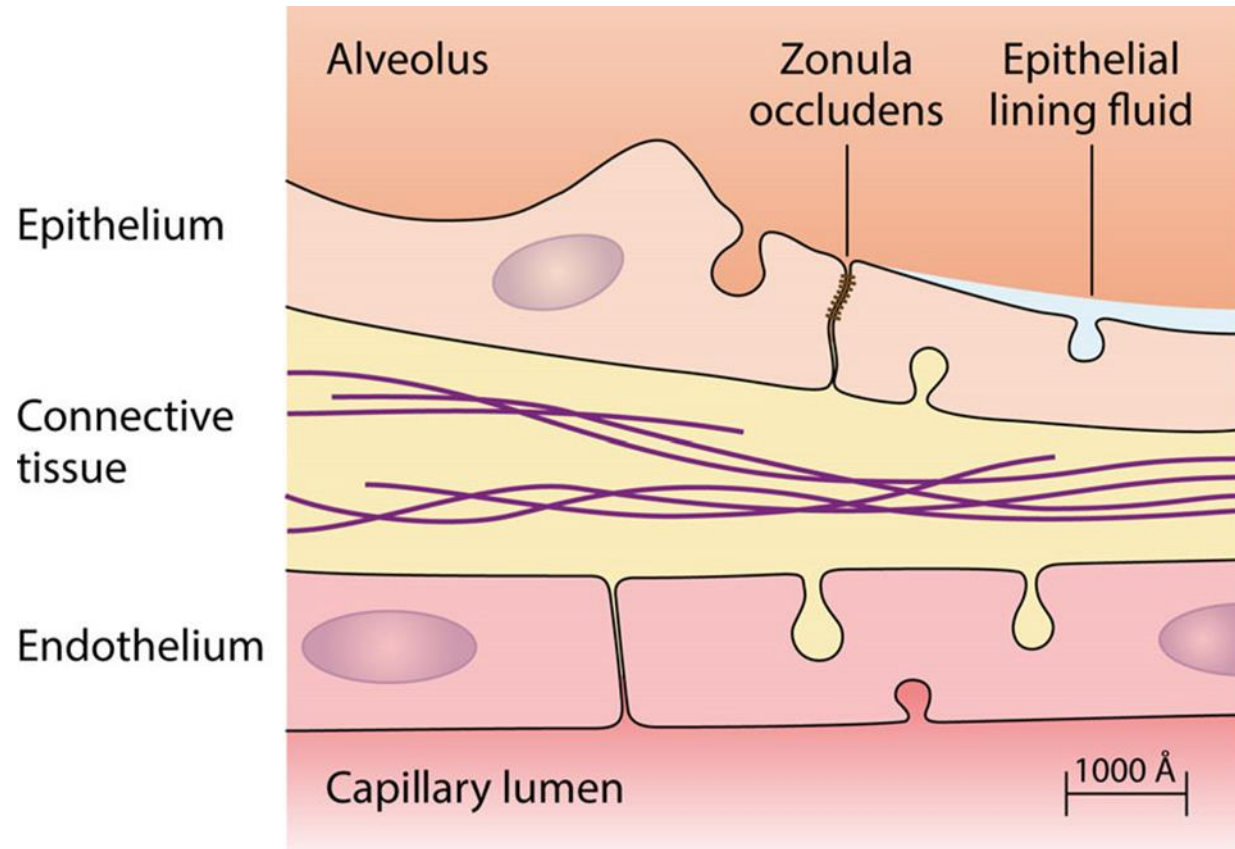
- lymfatika začínají v intersticiálním prostoru mezi alveoly a kapilárami a postupně drénují do hrudních mízovodů
 - po cestě mnoho skupin lymfatických uzlin (5 anatomicky definovaných skupin):
 - paratracheální, superior tacheobronchiální, subcarinální, bronchopulmonární a pulmonární

Alveolární ochrana proti edému – rovnováha tekutin



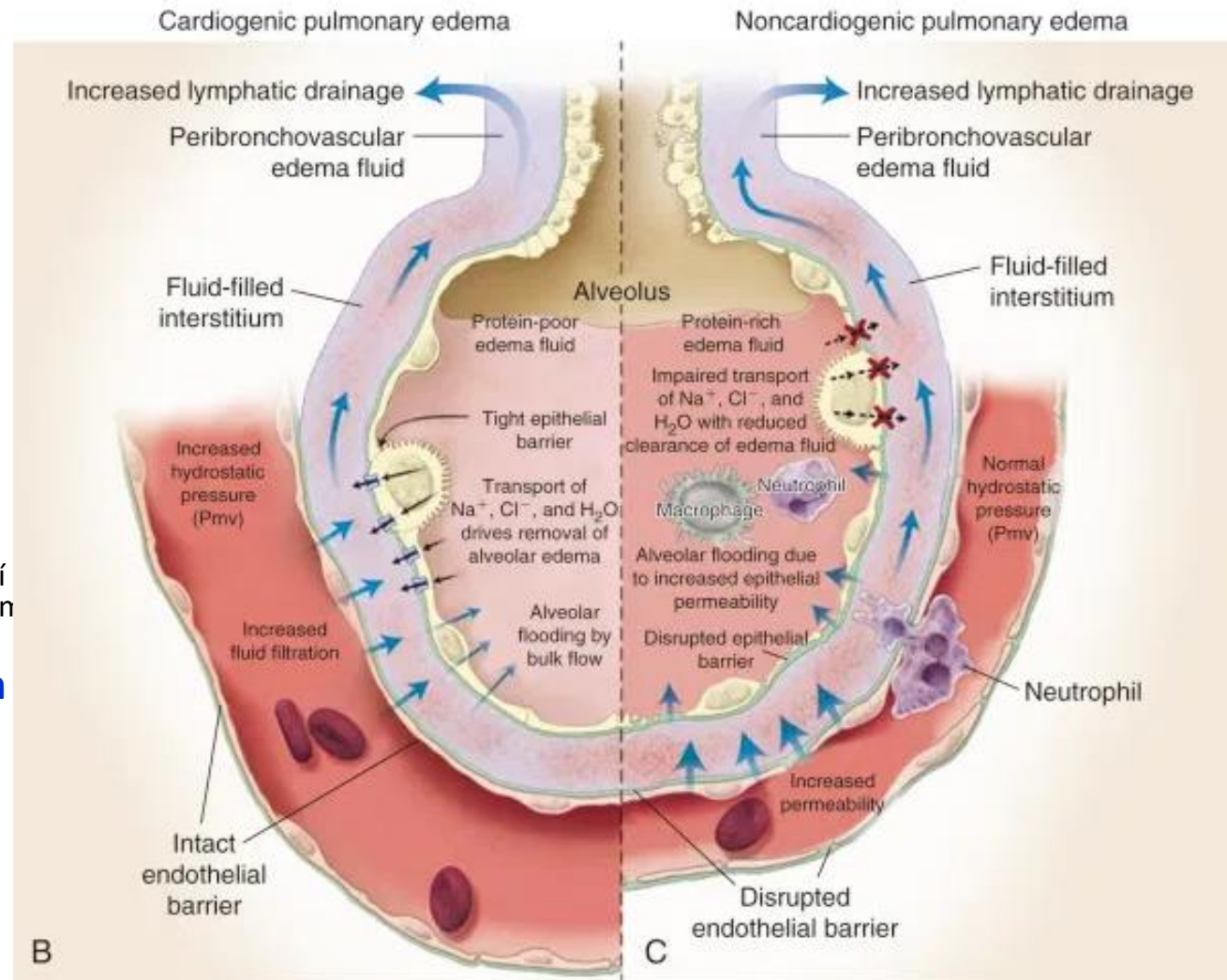
- v alveolu samozřejmě malá vrstva tekutiny je (viz efekt na povrchové napětí a potřeba surfaktantu), nicméně její množství je přísně kontrolováno aktivitou
 - alveolární epitelie aktivně „pumpují tekutinu“ ven
 - Na/K ATPasa
 - aquaporiny
 - CFTR
- detaily viz obrázek
 - The alveolar epithelium is composed of squamous Alveolar Type I (AT I) and cuboidal Alveolar Type II (AT II) cells
 - Both AT I and AT II cells contain amiloride-sensitive epithelial Na channels as well as Na^+/K^+ -ATPase which are involved in alveolar transepithelial sodium transport
 - In addition, AT I cells have aquaporin 5, which contributes to either water or gas exchange
 - AT II cells have the Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) and Chlorine (Cl^-) channels, which mediate apical Cl^- transport
 - The tight junctions (a chain in grey between Alveolar Epithelial Cells (AECs)) and adherens junctions (in red between AECs) between adjacent alveolar epithelial cells provide a physical barrier from paracellular solute transport

Alveolar fluid clearance – důležité taky u novorozence

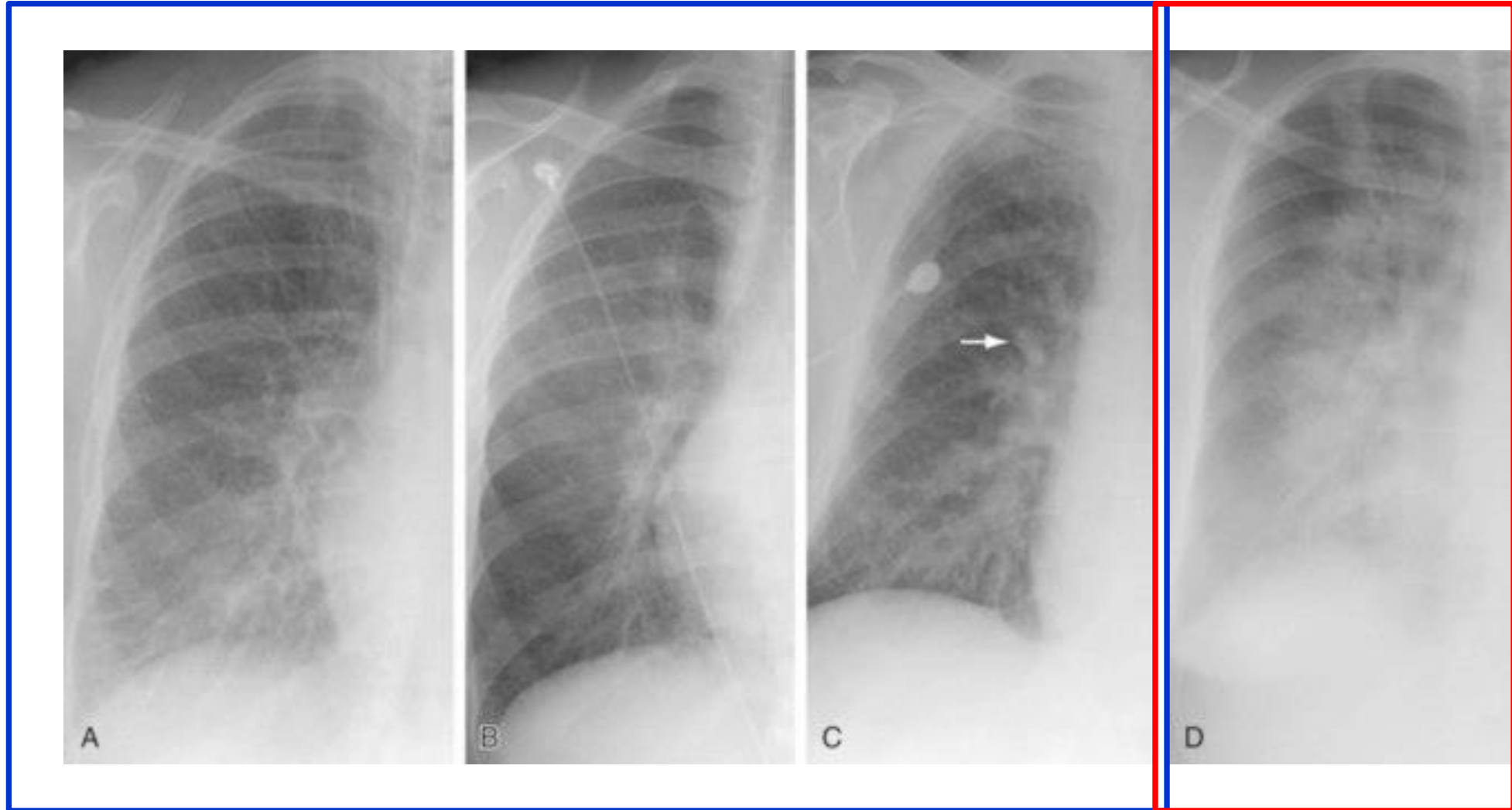


Patofyziologie plicního edému

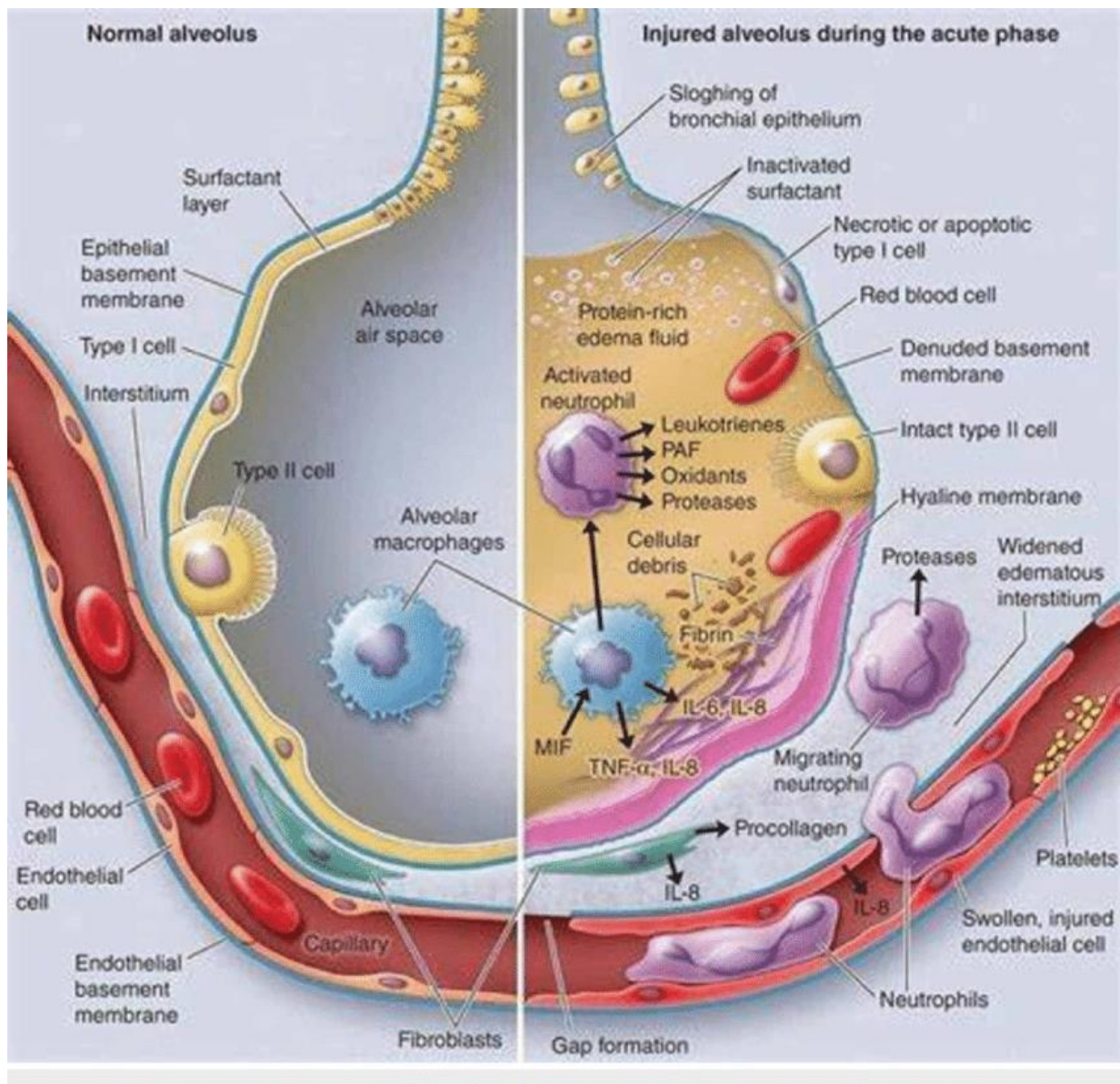
- definice: abnormální akumulace tekutiny v extravaskulárním prostoru plic
- plicní edém vede k poruše výměny plynů
 - ↓ difuze (ztluštění difuzní dráhy)
 - v kombinaci s se změnou plicní poddajnosti – intrinsické restriční ventilační porucha
 - stimulace plicních receptorů – kašel (suchý nebo vlhký) dušnost při změně poddajnosti a větší dech. práci
- **(1) kardiogenní – zvýšen hydrostatický tlak**
 - následek dekompenzace onemocnění L srdce a násl. plicní hypertenze
 - LVHF, nekomp. SAH, mitrální (aortální) stenóza, ...
 - typicky precipitováno hypervolémií (infuze, transfuze, ak. selhání ledvin), vzestupem tlaku (hypertenzní emergence), myokardiálním infarktem, akutní chlopenní vadou, tachyarytmií aj.
- **(2) ne-kardiogenní – zvýšená permeabilita nebo snížen onkotický tlak**
 - následek poškození alveolů nebo kapilár (zevnější faktory)
 - inhalace toxických substancí nebo aspirace
 - infekce
 - trauma hrudníku
 - systémové faktory (interní)
 - sepsis
 - nízký onkotický tlak (játra, ledviny)



Plicní edém – RTG – intersticiální vs. alveolární



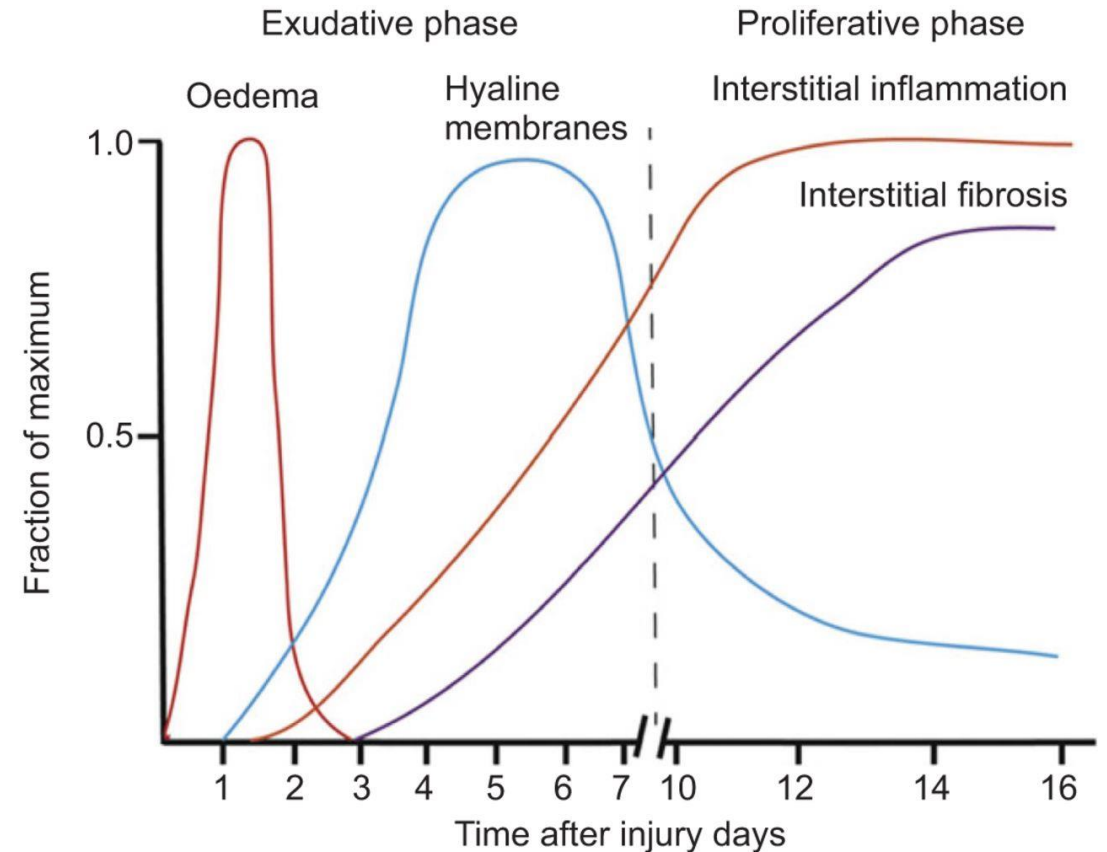
ARDS (syndrom dechové tísně dospělých)



- synonyma šoková plíce, syndrom hyalinních membrán, post-traumatická plíce, ...
- mortalita klesá, ale stále vysoká
 - 35 – 45%
- etiologie
 - pulmonální (primární ARDS)
 - aspirace žaludečního obsahu (2nd)
 - pneumonie
 - inhalační trauma
 - plicní kontuze
 - tonutí
 - tuková embolie
 - reperfuční poranění po transplantaci plic
 - etrapulmonální (sekundární ARDS)
 - sepse/septický šok (1st)
 - trauma – hypovolemický šok
 - pankreatitida (SIRS)
 - intoxikace léky
 - opakované transfuze

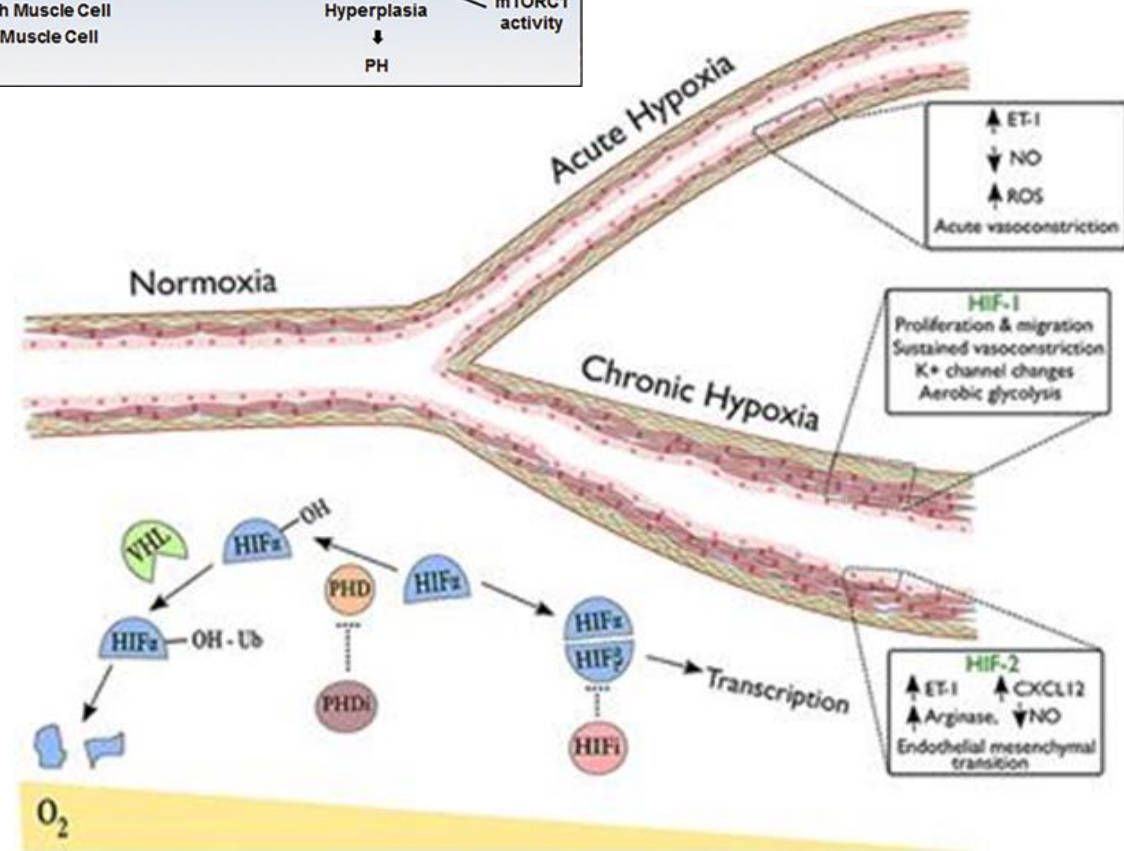
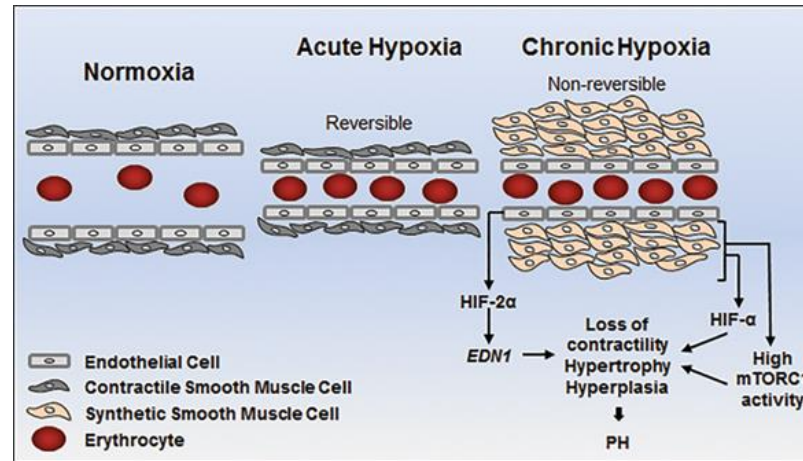
ARDS (syndrom dechové tísně dospělých)

- průběh
 - latentní – působení vyvolávající příčiny
 - akutní fáze – začne jako intersticiální a pokračuje do alveolárního edému
 - průnik neutrofilů a aktivace, uvolnění proteáz a oxidační stres
 - destrukce surfaktantu (\uparrow povrchové napětí a atelektázy), alveolárních epitelí (I i II) a plicního parenchymu
 - alveolární edém s vysokým obsahem proteinů
 - hyalinní membrány (nekrotické epitelie a fibrin)
 - aktivace trombocytů a mikrotrombotizace kapilár
 - proliferativní/hojení
 - ústup edému
 - chronický zánět, aktivace myofibroblastů, neovaskularizace
 - re-epitelizace alveolů (typ II)
 - pozdní
 - difuzní intersticiální fibróza
 - event. tvorba cyst
 - klinicky změna poddajnosti plic, porucha difuze
 - může vyžadovat dlouhou mechanickou ventilaci
- závažnost lze odhadnout dle poměru $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
 - např. PaO_2 60 mmHg při dýchání 80% $\text{O}_2 = 60/0.8 = 75$
 - normálně > 300 , těžký průběh < 100



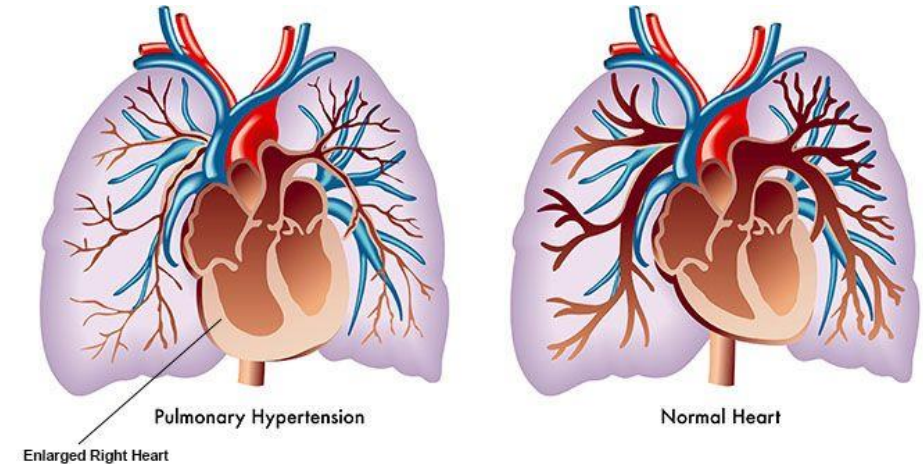
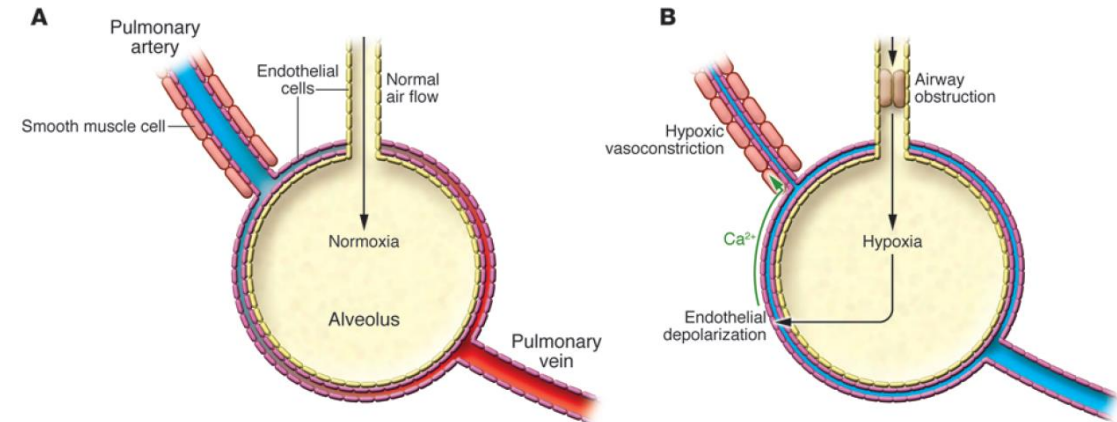
Sk. 3: PH u respiračních chorob a nebo při hypoxémii

- primární onemocnění je v plicích
- typicky jde o pre-kapilární hypertenzi
 - tlak v zaklínění je normální
- etiologie
 - CHOPN
 - intersticiální fibróza
 - smíšené syndromy
 - chronická hypoxemie
 - syndrom obstrukční spánkové apnoe
 - jiné alveolární hypoventilace (centrální apnoické syndromy apod.)
 - chronická expozice vysoké nad. výšce
- mechanismus („thin air = thick vessels“)
 - akutní hypoxie vede k vazokonstrikci v důsledku poruchy redoxního stavu, NO signalizace a uvolnění vasoaktivních mediátorů
 - postupně dochází k remodelaci cév (za podmínek trvalé hypoxie) vlivem HIF-2 dependentních procesů



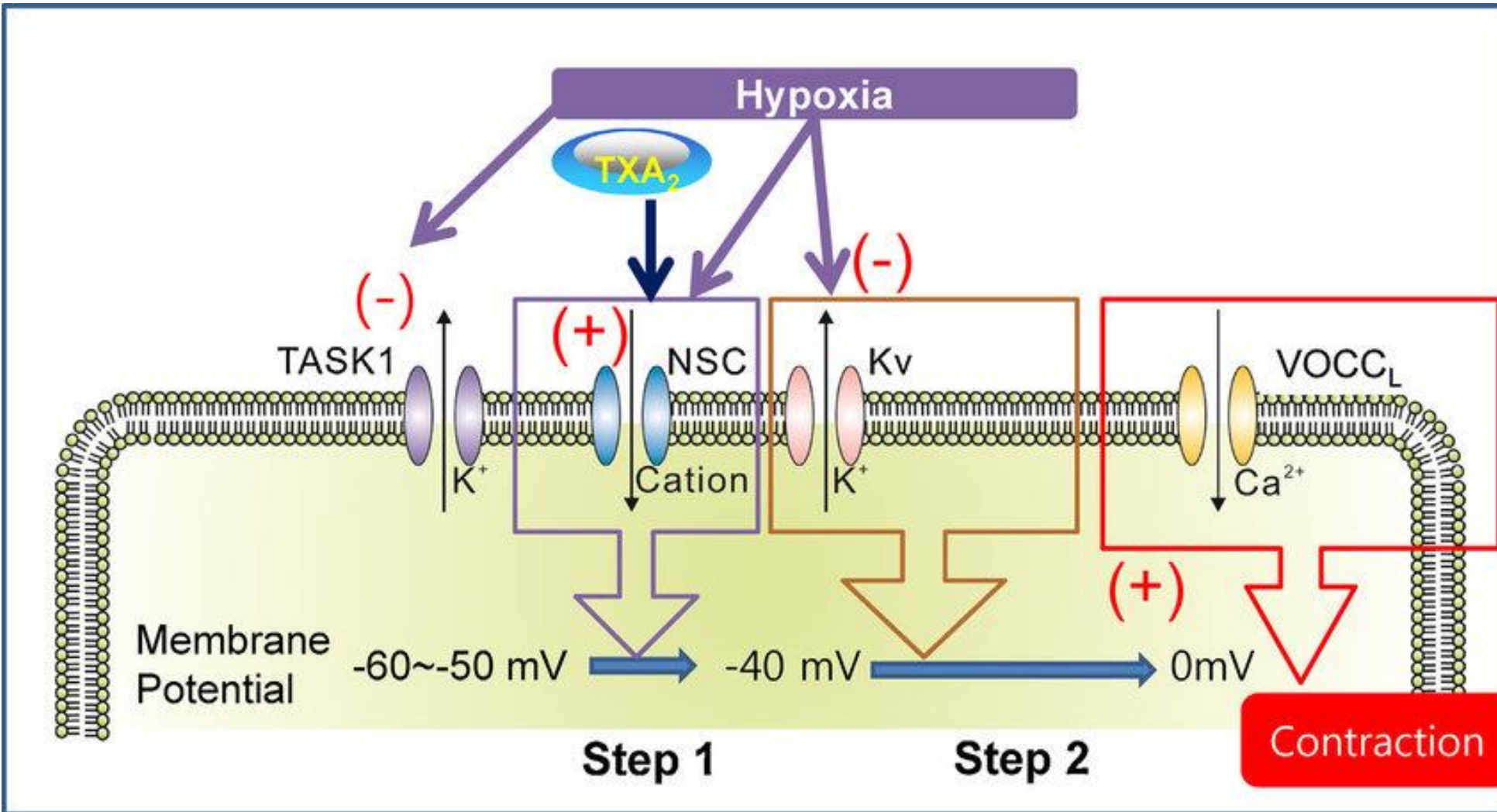
Hypoxická plicní vazokonstrikce (HPV)

- fyziologický fenomén – konstrikce malých arterií plic při **alveolární hypoxii**
 - u hypoventilace a **nízkého V_A/Q poměru**
- je to homeostatický mechanismus vlastní plicní vaskulatury
 - odklonění krve k lépe ventilovaným oblastem plic tedy **optimalizace ventilačně – perfuzního poměru a systémové dodávky kyslíku**
- mechanismy
 - v odpovědi na nízký kyslík v alveolu se v mitochondrii mění produkce ROS a „redoxní coupling“ toto přenáší na hladké svalové buňky medie pulmonálních arterií
 - toto blokuje draslíkové kanály, depolarizuje a aktivuje napětově řízené kalciové kanály
 - zvýšení intracel. Ca vede k vazokonstrikci
 - přetrvávající hypoxie aktivuje rho kinase a hypoxia-inducible factor (HIF)-2 α , což vede k cévní remodelaci a **plicní hypertenzi (PH)**
- následkem výšení předtížení RV je její remodelace (hypertrofie), tedy **cor pulmonale**
- primární role HPV je udržení vysoké PVR ve fetální cirkulaci u neventilovaných fetálních plic - HPV divertuje krev do systémové vaskulatury

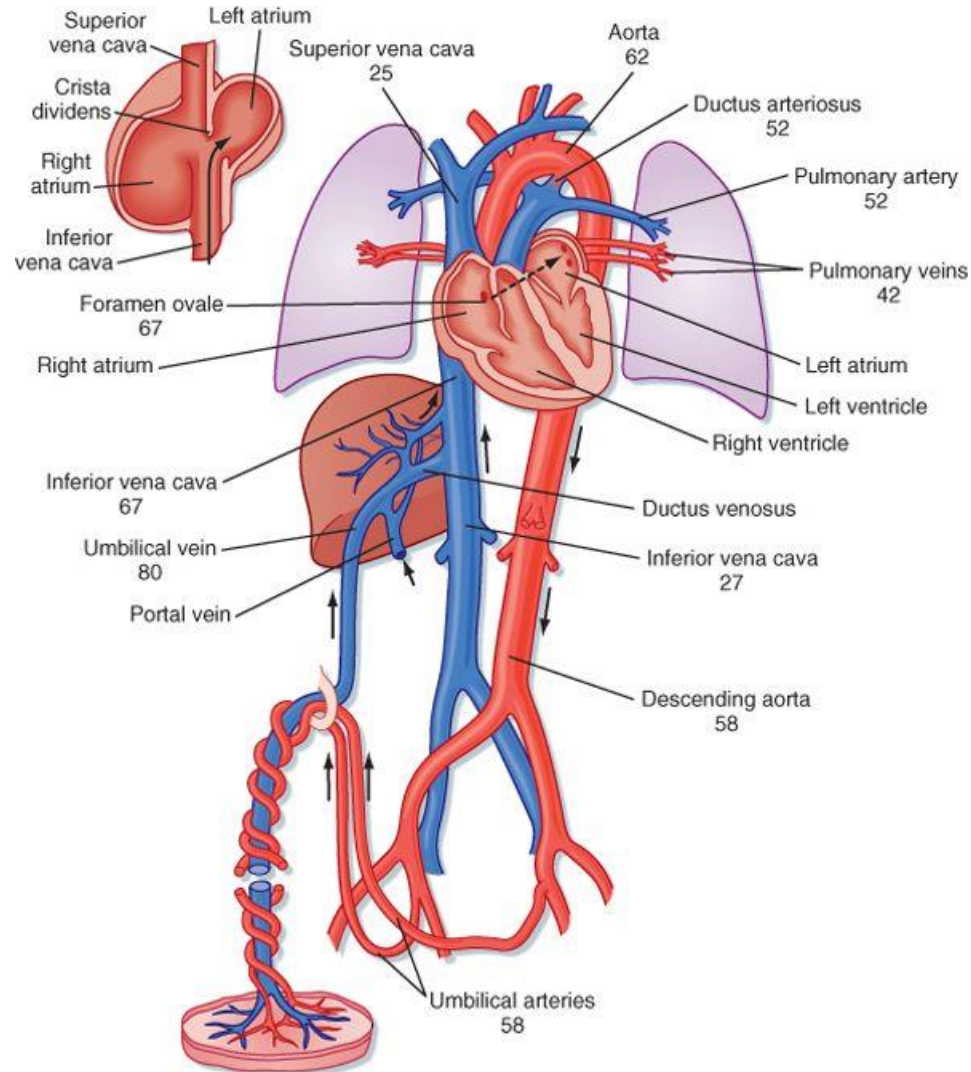


Mechanismus HPV

The current model of the cellular mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction in a rat pulmonary artery (PA). Relevant ion channels are displayed. Under normoxia, the membrane potential of the smooth muscle of the PA is held at approximately -50 mV because of the TASK-like background current of a K^+ channel. Hypoxic conditions initially decrease TASK activity. When combined with TXA_2 , activation of NSC induces membrane depolarization up to the threshold voltage for activation of K_v channels (Step 1). In addition to the NSC activation, hypoxic inhibition of the K_v current further depolarizes the membrane potential (Step 2). As the membrane potential depolarizes above -40 mV, the activation of $VOCC_L$ eventually allows for Ca^{2+} influx for contraction of smooth muscles. K_v , voltage-gated K^+ channel; NSC, nonselective cation channel; TASK-1, background-type K^+ channel with a two-pore domain (K2P); TXA_2 , thromboxane A₂; $VOCC_L$, voltage-gated L-type Ca^{2+} channels.



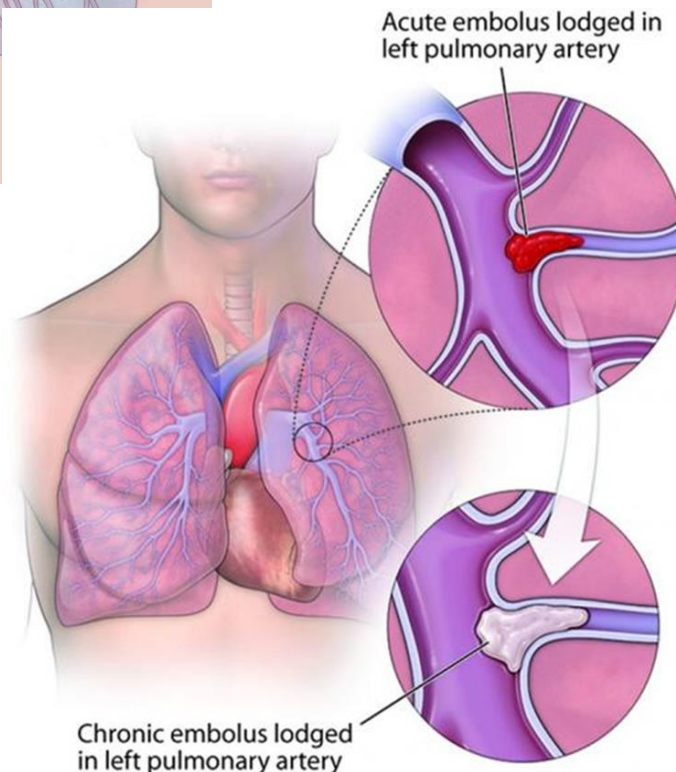
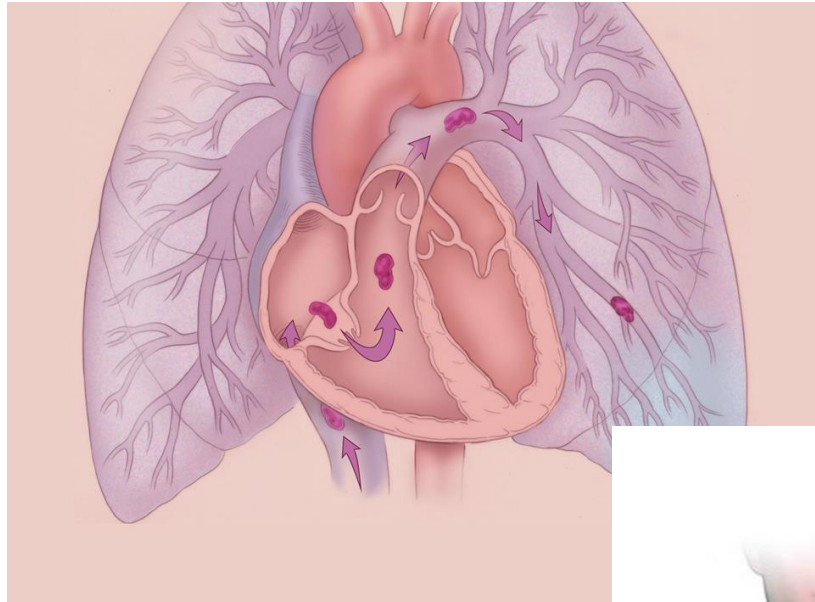
Primární role HPV v neventilovaných fetálních plicích je divertovat krev do systémové cirkulace



Koepfen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

- prenatalně in utero
 - průtok krve plicemi tvoří pouze cca 15% srdečního výdeje
 - většina CO obchází plíce komunikacemi (foramen ovale a ductus arteriosus) protože plíce má díky HPV velmi vysokou PVR
- při porodu
 - během krátké doby (2. doba porodní) přestává placenta zásobovat dítě kyslíkem
 - plíce se inflatují a dosahují stabilního objemu
 - u donošeného novorozence s dostatkem surfaktantu)
 - plicní cirkulace se zprůchodňuje (klesá PVR) zvýšením alveolárního $P_{A}O_2$ inhibující HPV a dochází k vazodilataci
 - následuje uzavření komunikací (f.o. a d.a.)
 - resorpce tekutiny z alveolů
 - role pneumocytů viz dříve

Sk. 4: Chronická tromboembolická PH (CTEPH)



- stav, kdy po plicní embolii nedojde k dostatečné rekanalizaci trombů
 - tlak v zaklínění je normální, ale může být při přítomnosti trombů obtížné jej katetizačně měřit
 - naopak dochází k organizaci trombu (ve stěně), fibrotizaci, trvalému přichycení ke stěně arterií a možnému následnému narůstání
- důvod
 - ?? ani při adekvátní terapii
 - cca 2 – 4 % pacientů po proběhlé plicní embolii
 - buď je PE jednorázová nebo k ní dochází opakovaně (tzv. sukcesivní)
 - ~50% CTEPH pacientů si vůbec nevybavuje specifickou epizodu trombózy
 - typicky hlubokou žilní trombózu
- je tudíž nezbytné vyloučit CTEPH u každého pacienta s plicní hypertenzí, protože je to potenciálně kurabilní příčina
 - echo, CT plic, perfuzní (V/Q) scan, plicní angiogram
- léčba CTEPH je dominantně invazivní
 - plicní tromboendarterektomie (PTE)
 - perkutánní balónková angioplastika
- doživotní antikoagulace

Plicní embolie jako následek hluboké žil. trombózy

- **Virchowova triáda trombofilie** →
- typická místa trombotizace (v pořadí frekvence):
 - lýtko, poplitea, femorální v., pelvické vv., portální v., hepatická v. (Budd-Chiari sy), renální vena u nefrotického sy, žilní katetry
- typická místa embolizace – tj. PE příp. paradoxní:
 - femorální v. (a pak další nad kolenem)
- dg. žilní duplex US + D-dimery (= aktivní fibrinolýza)
- pozor: superficiální tromboflebitida může koexistovat s DVT!
- závažnost PE
 - masivní – akutní cor pulmonale a příp. úmrtí
 - sedlovitá PE
 - střední – porucha VA/Q (mrtvý prostor), přetížení RV
 - drobná – často bez příznaků

