

Plicní hypertenze u chronického srdečního selhání a možnosti jejího ovlivnění

Martin Šurda, Hikmet Al-Hiti, Vojtěch Melenovský, Jiří Kettner, Josef Kautzner

Klinika kardiologie, IKEM, Praha

Většina nemocných s pokročilým srdečním selháním má sekundární plicní hypertenzi různého stupně. Ta je závažným prognostickým faktorem ve smyslu morbidity a mortality. V léčbě plicní arteriální hypertenze je v současnosti používána specifická terapie – blokátory endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy typu 5 a prostanoidy. Tyto léky příznivě ovlivňují symptomatologii, hemodynamické parametry a prognózu nemocných. Některé z nich jsou příslibem i pro léčbu sekundární plicní hypertenze. Cílem tohoto sdělení je seznámit čtenáře s novými možnostmi ovlivnění plicní hypertenze u chronického srdečního selhání.

Klíčová slova: srdeční selhání, plicní hypertenze, sildenafil, endothelin, transplantace srdce.

Pulmonary hypertension in chronic heart failure and options of affecting it

Various degree of secondary pulmonary hypertension can be found in a significant number of patients with advanced heart failure. It has been considered as an important predictor of morbidity and mortality. Currently, a variety of specific therapies is available for treatment of idiopathic arterial hypertension – endothelin receptor blockers, phosphodiesterase 5 inhibitors and prostanoids. These drugs influence favourably symptoms, haemodynamic parameters and prognosis. Some of them are promising also for treatment of secondary pulmonary hypertension. The aim of this review is to summarize current possibilities of management of pulmonary hypertension associated with chronic heart failure.

Key words: heart failure, pulmonary hypertension, sildenafil, endothelin, heart transplantation.

Interv Akut Kardiol 2009; 8(5): 265–268

Úvod

Plicní hypertenze (PH) je stav definovaný jako zvýšení středního tlaku v plicnici (mPAP) nad 25 mm Hg v klidu a/nebo 30 mm Hg při zátěži (1). Závažnost PH je u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHSS) v určité fázi onemocnění důležitou determinantou stanovení terapeutického postupu a prognózy pacienta. Prevalence CHSS je přibližně 1–2% a roste s věkem (2). U pacientů s pokročilým CHSS referovaných do specializovaných center ke zvážení srdeční transplantace (OTS) je PH přítomna u téměř dvou třetin (3).

Na základě hemodynamického vyšetření lze PH dělit na prekapilární, postkapilární, smíšenou a na PH při hyperkinetické cirkulaci. Pacienti s CHSS trpí převážně postkapilární PH, ale u některých je výrazně vyjádřena i prekapilární složka (tj. jde o smíšenou formu PH). Plicní cévní rezistence (PVR) je funkcí mPAP, plicního venózního tlaku odvozaného od plicního tlaku v zaklínění (PCWP) a krevního průtoku (srdečního výdeje/CO/Q). Z rovnice $PVR = (mPAP - PCWP) / Q$ pak plyne provázanost jednotlivých faktorů. Při CHSS dochází díky dysfunkci levé komory ke zvýšení tlaku v levé síni a přeneseně k vzestupu PCWP. CO (tedy Q) může být normální nebo snížen. Reakcí plicního řečiště je zpočátku zvýšení tonu cévní stěny, které v pokročilých fázích může přecházet v proliferaci hladkých svalových buněk média a k rozvoji prekapilární složky PH

(4). U PH při CHSS však nebývají pokročilé strukturální změny časté, což dokládá také promptní reverzibilita po podání vazodilatační léčby.

Hodnoty krevního tlaku v plicnici nedosahují u pacientů s CHSS takové úrovně jako u nemocných s plicní arteriální hypertenzí. Průměrné hodnoty mPAP u pacientů s pokročilým srdečním selháním mohou dosahovat 38 mm Hg s korepondujícím PCWP 24 mm Hg (5). Naměřené hodnoty bývají značně ovlivněny aktuální kompenzací pacienta. Po adekvátní léčbě diuretiky lze zaznamenat významný pokles mPAP i PCWP. Důležité je, že mPAP je velmi silným prediktorem nepříznivé prognózy. S každým zvýšením mPAP o 5 mm Hg roste riziko úmrtí o 23% (6). Nemocní s CHSS a PH jsou ohroženi rozvojem dysfunkce pravé komory, která je nepříznivým prognostickým faktorem v přímé korelaci s mortalitou. Tito nemocní mají až 7× vyšší riziko smrti než pacienti bez PH a bez dysfunkce pravé komory (7). Závažnost PH a eventuelní dysfunkci pravé komory lze hodnotit echokardiografickým vyšetřením (viz obrázky 1 a 2).

Léčba plicní hypertenze u chronického srdečního selhání

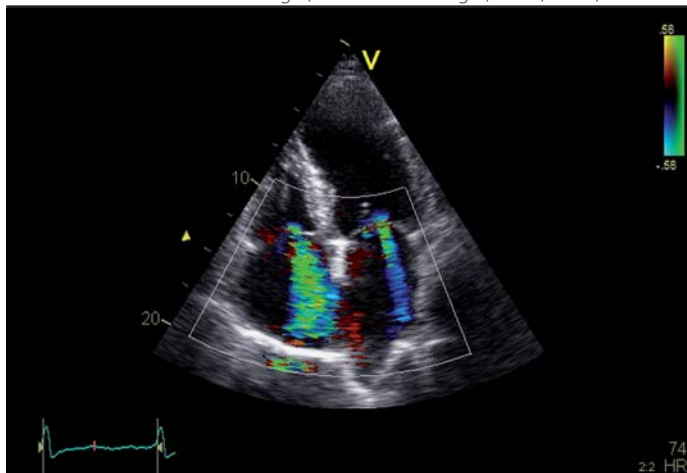
Základem léčby PH u CHSS je snaha o ovlivnění vyvolávajícího onemocnění, tj. léčba jednostranného srdečního selhání, léčba chlopňových vad srdečních. U nemocných, u nichž uvažujeme

o indikaci k OTS, je důležité, aby plicní cévní rezistence nebyla vyšší než 4 Woodovy jednotky (W.j.). V období po srdeční transplantaci jsou tito nemocní vysoce riziková z hlediska rozvoje pravostranného selhání transplantovaného srdce. Proto se před plánovanou OTS testuje možnost farmakologické modifikace zvýšené plicní cévní rezistence. O transplantaci srdce je možné uvažovat pouze při přesvědčivém průkazu funkční (tj. reverzibilní) složky plicní cévní rezistence.

K ovlivnění zvýšené hodnoty plicní cévní rezistence se využívá řady vazodilatačních podnětů. V minulosti byly podávány nitráty, blokátory kalciových kanálů. V současné době dostávají přednost látky se selektivním nebo převážujícím působením v plicním cévním řečišti. Nejvíce se osvědčily prostaglandin – PGE1 a kyslíčník dusnatý, levosimendan, inhibitory fosfodiesterázy typu 3 a 5.

Naše pracoviště má s testováním reverzibility zvýšené plicní cévní rezistence před OTS bohaté zkušenosti. Mezi lety 1995 a 2005 bylo v IKEM transplantováno 431 pacientů a u 65 z nich byla přítomna významná PH. U těchto pacientů bylo provedeno testování pomocí PGE1, který snížil hodnoty plicní cévní rezistence na akceptovatelné hodnoty. V následném sledování časně posttransplantační mortality a dalších parametrů nebyl mezi touto skupinou a pacienty s normální plicní cévní rezistencí signifikantní rozdíl (8). Na našem pracovišti se za akceptovatelné hodnoty pro

Obrázek 1. Pacient s CHSS a těžkou PH – středně významná sekundární trikuspidální insuficience (zdroj: MUDr. Tomáš Marek, CSc., Oddělení neinvazivní kardiologie, Klinika kardiologie, IKEM, 2009)



OTS považuje PVR do 3,0 W.j. s transpulmonálním gradientem do 15 mm Hg. Je to v souladu se studií Cappoly et al., která poukazuje na fakt, že pravá komora se s PVR do 3,0 W.j. poměrně dobře vyrovná (6).

Analogicky se jako při terapii pacientů s plicní arteriální hypertenzí nabízí možnost dlouhodobého ovlivnění hemodynamických parametrů i u pacientů se sekundární PH při CHSS. K dispozici je několik lékových skupin, které jsou zaměřeny na různé komponenty etiopatogeneze PH. Jde o prostanoidy, blokátory receptorů endotelinu-1 a inhibitory fosfodiesterázy typu 5.

Prostanoidy

Prostacyklin – endogenní prostaglandin, je nestabilní látka s biologickým poločasem 2–3 minuty, jako metabolit cyklooxygenázy inhibuje agregaci destiček, má dilatační vliv na bronchy a hladké svalové buňky cév zvýšením intracelulární hladiny cyklického adenosin monofosfátu (9). Prostacyklin a jeho analoga lze aplikovat intravenózně (epoprostenol), inhalačně (iloprost) nebo subkutánně (trepostinil). Prostacyklin patří mezi nejúčinnější léky v léčbě plicní arteriální hypertenze. O jeho použití u nemocných s PH při CHSS existuje dosud poměrně málo údajů.

V práci Montalescota (10) byl zkoumán akutní efekt intravenózního prostacyklinu (epoprostenolu) u 19 pacientů s pokročilým srdečním selháním a PH. U pacientů došlo k poklesu mPAP ze 41 na 33 mm Hg, PCWP z 25 na 16 mm Hg a k redukci PVR o 47 %. Srdeční index vzrostl z 1,8 na 3,3 l/min/m².

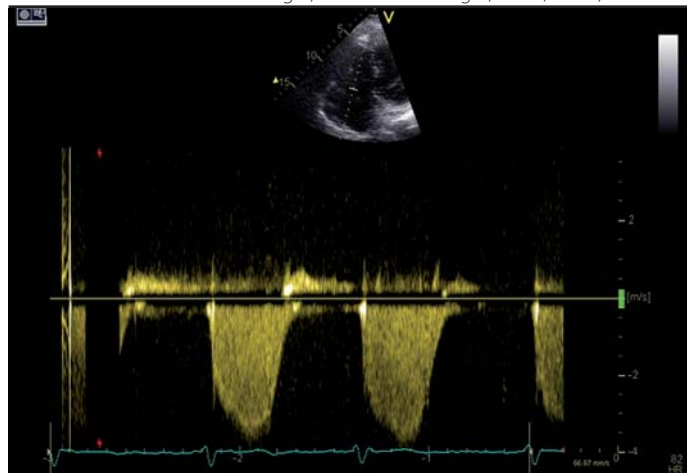
Ve studii FIRST (Flolan International Randomized Survival Trial) (11) byl dlouhodobě podáván syntetický prostacyklin – epoprostenol – 471 pacientům s těžkou systolickou dysfunkcí

levé komory s primárním cílem snížit mortalitu. Přestože u všech pacientů nebyla PH přítomna, dosahoval průměrný mPAP 40 mm Hg a průměrná plicní cévní rezistence 4 W.j. Podání epoprostenolu vedlo k výraznému poklesu mPAP a PCWP a k vzestupu CO s výsledným snížením plicní i systémové vaskulární rezistence. Epoprostenol však vedl k poklesu systémové vaskulární rezistence a k reflexnímu zvýšení tepové frekvence. Tento efekt byl pravděpodobně příčinou nedosažení primárního cíle studie – tzn. pacienti vykazovali vyšší mortalitu oproti kontrolní skupině a studie byla předčasně ukončena. Epoprostenol neměl vliv ani na vedlejší cíle studie – zlepšení symptomů CHSS či zvýšení tolerance zátěže.

Iloprost je inhalačně (event. intravenózně) podávaný analog prostacyklinu s poločasem 20–30 minut, je vysoce selektivní k plicnímu řečišti a jeho vazodilatační efekt přetrvává 2–4 hodiny (12). Podávání iloprostu 45 kandidátům OTS ve své práci popisuje Sablotzki et al. (13) Po jeho inhalaci poklesla PVR o 17 %, mPAP o 15 % a srdeční index se zvýšil z 2,7 na 3,0 l/min/m². Narozdíl od NO je výhoda iloprostu v jednoduchosti jeho podání pomocí ultrazvukového nebulizátoru, tedy bez nutnosti užití těžké masky či intubace pacienta. Iloprost je netoxický a při jeho vysazení nehrozí rebound-fenóm.

Další z prostanoidů – prostaglandin E1 (PGE1) se často používá k testování reverzibility PH. Jeho podání u pacientů s CHSS vede velmi často k výraznému poklesu plicní cévní rezistence. Například v souboru 92 kandidátů OTS s PH byl zaznamenán pokles PVR ze 4,1 na 2,1 W.j. (u jednotlivých pacientů pokles o 10 % až 44 %) a ke snížení pod 2,5 W.j. došlo u 76 % z nich (14). Snížení plicní cévní rezistence na hodnotu umožňující OTS (pod 4,0 W.j.) bylo dosaženo u 98 % kandidátů s PH.

Obrázek 2. Pacient s CHSS a těžkou PH – vysoká rychlost regurgitačního proudění při sek. trikuspidální insuficenci (zdroj: MUDr. Tomáš Marek, CSc., Oddělení neinvazivní kardiologie, Klinika kardiologie, IKEM, 2009)



Antagonisté endotelinových receptorů

Endotelin-1 (ET-1) hraje důležitou roli v patofyziologii PH, a to vazbou na receptory ET_A a ET_B hladkých svalových buněk s následným vazokonstrikčním a cytoproliferativním působením. Plazmatická hladina ET-1 koreluje s morbiditou i mortalitou pacientů s chronickým srdečním selháním (15).

Doposud bylo publikováno již několik klinických studií u pacientů s PH s akutním i chronickým srdečním selháním. Krátkodobé šestihodinové intravenózní podání duálního ET-1 antagonisty tezosentanu pacientům s CHSS (NYHA III–IV), vedlo k na dávce závislému zvýšení srdečního indexu o 24–50 % (vs. 3 % u placebo), dále k redukci PCWP, plicní a systémové cévní rezistence (16). Dlouhodobý efekt duálního ET-1 antagonisty bosentanu zkoumala studie REACH-1 (17). Pacienti s CHSS (NYHA III–IV) byli randomizováni do skupiny bosentan (n = 244) vs. placebo (n = 126). Studie však byla předčasně ukončena pro vzestup hladiny transamináz, ačkoliv pacienti užívající bosentan alespoň 6 měsíců vykazovali snížené riziko morbidity a mortality asociované se srdečním selháním. Rozsáhlá randomizovaná studie ENABLE 1 a 2, jenž srovnávala nižší dávku bosentanu a placebo u 1 613 pacientů s CHSS a ejekční frakcí levé komory pod 35 %, nevedla k průkazu příznivého ovlivnění morbidity či mortality (18). Obdobného výsledku bylo dosaženo i ve studii se selektivním endotelinovým blokátorem darusentanem (19).

Vzhledem k tomu, že výše zmíněné studie zahrnovaly smíšenou populaci nemocných s CHSS (tj. jak s PH tak i bez přítomnosti PH), data o potenciálně příznivém účinku antagonistů endotelinových receptorů u pacientů s CHSS a PH dosud chybí.

Tabulka 1. Nejčastější příčiny sekundární plicní hypertenze**Srdeční selhání**

- systolická dysfunkce
- diastolická dysfunkce, včetně restriktivní kardiomyopatie

Postižení mitrální chlopně

- mitrální stenóza
- mitrální insuficience

Postižení aortální chlopně

- aortální stenóza
- aortální insuficience

Cor triatriatum**Inhibitory fosfodiesterázy typu 5**

Sildenafil jako představitel inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 je dalším zavedeným lékem v léčbě plicní arteriální hypertenze. U pacientů s PH dochází ke zvýšení aktivity fosfodiesterázy typu 5 a výsledkem je nadměrné odbourávání cGMP s poklesem vazodilatačního působení kyslíčnicku dusnatého v plicním řečišti (20, 21). Inhibice fosfodiesterázy-5 vede naopak ke zvýšení koncentrace cGMP v buňkách hladkého svalstva ve stěně plicních cév. Vedle vazodilatačního působení mají pravděpodobně rovněž účinky antiproliferační.

Akutní efekt sildenafilu na PH u CHSS byl testován v řadě pilotních studií. Tyto studie prokázaly potenciál sildenafilu k výrazné redukci plicní cévní rezistence. Některé studie dokumentovaly, že tento příznivý účinek a doba působení byly závislé na dávce podaného léku (22). Naše předběžné zkušenosti dokonce naznačují, že sildenafil může mít u pacientů s PH při CHSS větší účinnost než PGE1 (23). Příznivý je i parciální pokles systémové cévní rezistence, jenž snížením afterloadu dysfunkční levé komory zabraňuje jejímu přetížení při izolované plicní vazodilataci – např. při podání oxidu dusnatého (24, 25).

Mechanické srdeční podpory

Jako most k provedení transplantace byla mechanická srdeční podpora (Left Ventricle Assist Device – LVAD) poprvé použita v roce 1978. Snižuje zatížení levé komory, vede k poklesu plicního venózního tlaku a ústupu neurohumorální aktivace, čímž je dán i prostor k regresi vyššího stupně PH. Příznivé působení mechanických srdečních podpor na zvýšenou plicní cévní rezistenci u pacientů s CHSS bylo potvrzeno v menších studiích. Například v souboru 35 pacientů s terminálním srdečním selháním a s průměrnou PVR 5,1 W.j. bylo po 6 týdnech této léčby popsáno snížení plicní cévní rezistence na 1,9 W.j. (26). PH tak přestává být kontraindikací k OTS a pacienti mohou mít po transplantaci obdobné tříleté přežívání jako pacienti bez předchozí PH (27). Oběhová podpora také umožní delší setrvávání pacienta na čekací listině, umožní

restituci renálních funkcí a pacient může podstoupit výkon v lepší kondici.

Závěr

U nemocných s CHSS nalézáme velmi často určitý stupeň sekundární PH. I když jde primárně o postkapilární PH, chronické zatížení plicních cév vede k poškození jejich endotelu s neurohumorální aktivací, jejímž výsledkem je nejprve vazokonstrikce a později rozvoj organických změn. Objevuje se prekapilární PH s různým podílem své reverzibilní a fixované složky. Proto se v současnosti soustřeďuje pozornost na studium klinické účinnosti léků původně používaných při léčbě plicní arteriální hypertenze. Nepřesvědčivé jsou zatím dlouhodobé výsledky studií s blokátory ET-1 receptorů a s analogy prostacyklinu. Účinný a bezpečný se zdá být sildenafil, který kromě snížení plicní cévní rezistence do jisté míry ovlivňuje také systémovou cévní rezistenci. Tím eliminuje riziko přetížení levé komory, ke kterému může dojít při izolované plicní vazodilataci. Přeslibná pilotní data není zatím role této terapie u CHSS přesně definovaná a je potřeba vyčkat výsledků dalších studií. Alternativní použití mechanické srdeční podpory může obdobně snížit vysokou plicní rezistenci a umožnit tak indikaci některých nemocných k srdeční transplantaci. Medikamentózní ovlivnění závažné sekundární PH se tedy pravděpodobně stane u vybraných pacientů s pokročilým CHSS metodou volby.

Literatura

1. Badesh DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, et al. Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55–S66.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–1146.
3. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1802–1806.
4. Delgado F, Conde Esther, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(6): 1011–1016.
5. Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, et al. Reversible Pulmonary Hypertension in Heart Transplant Candidates: To Transplant or Not to Transplant. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1770–1773.
6. Cappola T, Felker M, Linda Kao WH, et al. Pulmonary Hypertension and Risk of Death in Cardiomyopathy: Patients With Myocarditis Are at Higher Risk. *Circulation* 2002; 105: 1663–1668.
7. Ghio S, Gavazzi A, Capana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 37: 183–188.
8. Al-Hiti H. Heart Transplantation in Patients with Severe Pulmonary Hypertension. *Chest* 2007; 132(4): 582.
9. Moncada S. Biology and therapeutic potential of prostacyclin. *Stroke* 1983; 14: 157–168.
10. Montalescot G, Drobinski G, Meurin P, et al. Effects of Prostacyclin on the Pulmonary Vascular Tone and Cardiac Contractility

of Patients With Pulmonary Hypertension Secondary to End-Stage Heart Failure. *Am J Cardiol* 1998; 82: 749–755.

11. Califf RM, Adams KA, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44–54.
12. Olschowski H, Walrath D, Schermuly R, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124: 820–824.
13. Sablotzki A, Hentschel T, Hofmann S, et al. Inhaled aerosolized iloprost in the evaluation of heart transplant candidates – experiences with 45 cases. *J Clin Anesth* 2006; 18(2): 108–113.
14. von Scheidt W, Costard-Jaeckle A, Stempfle HU, et al. Prostaglandin E1 Testing in Heart Failure-associated Pulmonary Hypertension Enables Transplantation: The PROPHET Study. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1070–1076.
15. Cowburn PJ, Cleland JG. Endothelin antagonists for chronic heart failure: do they have a role? *Eur Heart J* 2001; 22: 1772–1784.
16. Torre-Amione G, Young JB, Durand JB, et al. Hemodynamic Effects of Tezosentan, an Intravenous Dual Endothelin Receptor Antagonist, in Patients With Class III to IV Congestive Heart Failure. *Circulation* 2001; 103: 973–980.
17. Mylona P, Cleland JG. Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure. *Cardio. net Editorial Team. Eur J Heart Fail* 1999; 1: 197–200.
18. Teerlink JR. Recent heart failure trials of neurohormonal modulation (OVERTURE and ENABLE): approaching the asymptote of efficacy? *J Card Fail* 2002; 8: 124–127.
19. Anand I, McMurray J, Cohn JN, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 347–354.
20. Black SM, Sanchez LS, Mata-Greenwood E, et al. sGC and PDE5 are elevated in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L1051–L1057.
21. Corbin JD, BBesley A, Blount MA, et al. High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 930–938.
22. Alaeddini J, Uber PA, Park MH, et al. Efficacy and safety of sildenafil in the evaluation of pulmonary hypertension in severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1475–1477.
23. Al-Hiti H, Melenovsky V, Kettner J, et al. Sildenafil is more selective pulmonary vasodilator than PGE1 in patients with severe pulmonary hypertension secondary to heart failure. *Chest* 2008; 134: s32001.
24. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension: combined administration with inhaled nitric oxide. *Chest* 2005; 127: 1647–1653.
25. Loh E, Stamler JS, Hare JM, et al. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994; 90: 2780–2785.
26. Zimpfer D, Zrunek P, Sandner S, et al. Post-transplant survival after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 698–702.
27. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 689–695.

Článek přijat redakcí: 26. 8. 2009

Článek přijat k publikaci: 25. 9. 2009

MUDr. Martin Šurda

Klinika kardiologie IKEM

Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4

mrsd@ikem.cz