



Léčba závažné plicní hypertenze sildenafilem u kandidáta transplantace srdce pro pokročilé srdeční selhání

Milada Cihlová, Hikmet Al-Hiti, Vojtěch Melenovský, Ivan Málek, Josef Kautzner

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Cihlová M, Melenovský V, Málek I, Kautzner J. **Léčba závažné plicní hypertenze sildenafilem u kandidáta transplantace srdce pro pokročilé srdeční selhání.** *Cor Vasa* 2009;51(4):279–281.

Těžká plicní hypertenze představuje u nemocných s terminálním srdečním selháním kontraindikaci transplantace srdce pro riziko selhání pravé komory srdeční v časném pooperačním období, kdy je tato komora náhle vystavena vysokým tlakům v malém oběhu. Popisujeme kasuistiku nemocného s pokročilým srdečním selháním a závažnou plicní hypertenzí, u něhož došlo k příznivému ovlivnění hemodynamických parametrů léčbou sildenafilem.

Klíčová slova: Plicní hypertenze – Chronické srdeční selhání – Transplantace srdce – Sildenafil

Cihlová M, Melenovský V, Málek I, Kautzner J. **Treatment of severe pulmonary hypertension with sildenafil in a heart transplant candidate for advanced heart failure.** *Cor Vasa* 2009;51(4):279–281.

In patients with end-stage heart failure, severe pulmonary hypertension is a contraindication to heart transplantation because of the risk for right ventricular failure in the early postoperative period, when the ventricle becomes suddenly exposed to high pressure in the pulmonary circuit. We present the case report of a patient with advanced heart failure and severe pulmonary hypertension, whose hemodynamic parameters were favorably modulated with sildenafil therapy.

Key words: Pulmonary hypertension – Chronic heart failure – Heart transplantation – Sildenafil

Adresa: MUDr. Milada Cihlová, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: micl@medicon.cz

Úvod

Plicní hypertenze je definována trvalým zvýšením středního tlaku v plicnici nad 20 mm Hg v klidu nebo nad 30 mm Hg při zátěži. Podle výsledků hemodynamického vyšetření lze plicní hypertenzi klasifikovat dále na prekapilární, postkapilární a hyperkinetickou. Kromě samotné úrovně tlaku v plicnici je důležitým hemodynamickým parametrem i plicní cévní rezistence, která je podílem transpulmonálního tlakového gradientu a minutového srdečního objemu. Zvýšení tohoto parametru je projevem nárůstu prekapilární složky plicní hypertenze a poklesu minutového srdečního objemu. U kandidátů transplantace srdce pro pokročilé srdeční selhání se zvýšená plicní cévní rezistence nad 3,5 Woodových jednotek (W.j.) vyskytuje u 19 % nemocných.⁽¹⁾

Standardní součástí vyšetřovacího programu kandidátů transplantace srdce je pravostranná srdeční katetrizace, při které lze rozlišit funkční komponentu plicní hypertenze od fixované složky podáním vasodilancia s predilekčním

působením na plicní řečiště. Indikací k testování reverzibility plicní hypertenze je hodnota transpulmonálního tlakového gradientu nad 15 mm Hg a/nebo hodnota plicní cévní rezistence nad 3,0 W.j. Nejčastěji se používá prostaglandin PGE1. Pacienty s pozitivním vasodilatačním testem lze léčit účinnými léky, které mohou navodit reverzní remodelaci plicního řečiště. Jedním z těchto léků je i sildenafil citrát. Jedná se o selektivní inhibitor fosfodiesterázy 5, snižující degradaci cGMP (cyklický guanosin monofosfát), který funguje jako druhý posel v regulační kaskádě NO.⁽²⁾

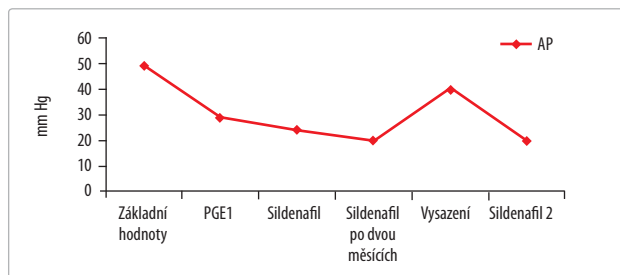
Popis případu

Jedná se o 61letého diabetika léčeného inzulinem, který je sledován na našem pracovišti pro chronické srdeční selhání na podkladě ischemické kardiomyopatie (ejekční frakce levé komory 20 %). Pro nerevaskularizovatelný nález na koronárním řečišti byl po opakovaných epizodách levo-

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. 9400-3/2007.

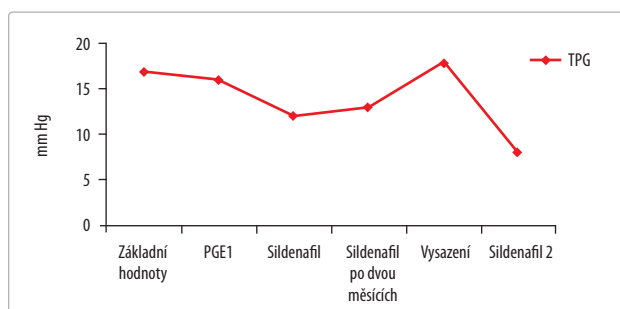
stranného srdečního selhání zařazen v březnu 2006 na čekací listinu kandidátů transplantace srdce v ambulantním pořadí (funkční třída NYHA III, $VO_2 \text{ max.}$ 10,8 ml/kg/min – 39 % náležité hodnoty, VE/VCO_2 – slope 36, středně závažná plicní hypertenze smíšené etiologie). V září 2006 byl z čekací listiny dočasně vyřazen pro výrazné zlepšení klinického stavu (funkční třída NYHA II, $VO_2 \text{ max.}$ 15,5 ml/kg/min – 57 % náležité hodnoty, VE/VCO_2 slope 32, normální pravostranné tlaky). V květnu 2007 byl pacient znovu hospitalizován pro převažující levostranné srdeční selhání. Echokardiografické vyšetření prokázalo přisedlý trombus v hrotu levé komory srdeční, hodnota B-typu natriuretického peptidu dosáhla 1 175,8 ng/l. Nemocný dobře reagoval na podávání parenterálních diuretik za inotropní podpory dopaminem v renální dávce. Po antikoagulační léčbě došlo k vymizení trombu v levé komoře srdeční. Při kontrolním hemodynamickém vyšetření byla zjištěna závažná plicní hypertenze smíšeného typu, střední tlak v pravé síni byl 8 mm Hg, střední tlak v plicnici 49 mm Hg a střední tlak v zaklínění 32 mm Hg. Plicní cévní rezistence dosáhla hodnoty 5,3 W.j. Následně byl podán PGE1 v maximálně tolerované dávce 400 ng/kg/min, který vedl k nevýznamnému poklesu transpulmonálního gradientu a plicní cévní rezistence (4,2 W.j.). Vzhledem k této skutečnosti byla testována ještě reverzibilita plicní hypertenze sildenafilem v dávce 40 mg per os. Po jeho podání došlo překvapivě k výraznému poklesu hodnot krevního tlaku v malém oběhu (střední tlak v pravé síni 6 mm Hg, střední tlak v plicnici 24 mm Hg, střední tlak v zaklínění 12 mm Hg) a snížení plicní cévní rezistence na hodnotu 3,4 W.j. Tato reakce dovolila opětovné zařazení pacienta na čekací listinu kandidátů transplantace srdce. Sildenafil byl následně nemocnému podáván v dávce 20 mg třikrát denně. Kontrolní hemodynamické vyšetření v odstupu dvou měsíců dokumentovalo normalizaci pravostranných krevních tlaků při jinak nezměněné medikamentózní léčbě chronického srdečního selhání (střední tlak v pravé síni 0 mm Hg, střední tlak v plicnici 20 mm Hg, střední tlak v zaklínění 7 mm Hg). Hodnota plicní cévní rezistence setrvala na 4,1 W.j. Zlepšení hemodynamických parametrů korelovalo s lepším klinickým stavem, hodnotou B-typu natriuretického peptidu, která klesla na 390,3 ng/l, i výsledkem spiroergometrického vyšetření, při kterém pacient toleroval zátěž 50 W po dobu tří minut a 75 W po dobu 21 sekund. Hodnoty VO_2 dosáhly 14,2 ml/kg/min, tj. 54 % náležité hodnoty a VE/VCO_2 slope hodnoty 33,6. Příznivé působení sildenafilu podtrhla rychlá recidiva levostranného srdečního selhání po vysazení léku; došlo ke zvýšení hodnoty B-typu natriuretického peptidu na 1 853,3 ng/l. Hemodynamické vyšetření po stabilizaci stavu prokázalo opět velmi závažnou smíšenou plicní hypertenzi (střední tlak v pravé síni 3 mm Hg, střední tlak v plicnici 40 mm Hg, střední tlak v zaklínění 22 mm Hg) s nárůstem plicní cévní rezistence na hodnotu 6,9 W.j. Podání sildenafilu v dávce 40 mg per os vedlo znovu k výraznému poklesu hodnot hemodynamických parametrů, hodnota B-typu natriuretického peptidu se v korelaci se zlepšením klinického stavu snížila

na 520,4 ng/l. Nemocný je v současné době léčen sildenafilem v dávce 20 mg třikrát denně a zůstává zařazen na čekací listině transplantace srdce v urgentním pořadí z důvodu závažné plicní hypertenze (obrázky 1–5).



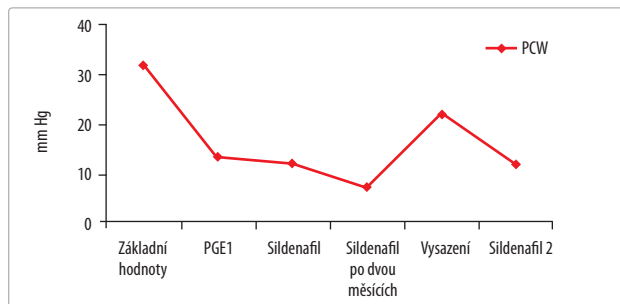
Obrázek 1 Změny hodnot středního tlaku v plicnici v průběhu léčby

AP – střední tlak v plicnici



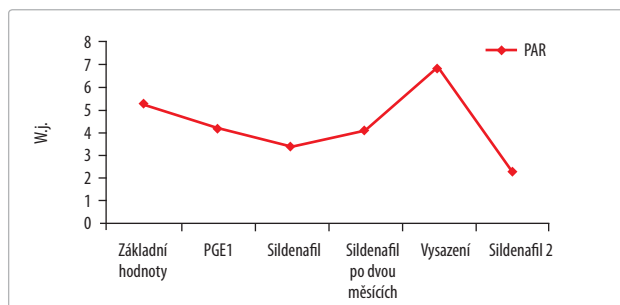
Obrázek 2 Změny hodnot transpulmonálního gradientu v průběhu léčby

TPG – transpulmonální gradient



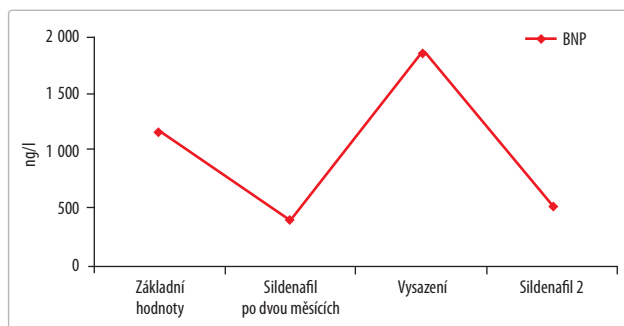
Obrázek 3 Změny hodnot tlaku v zaklínění v průběhu léčby

PCW – tlak v zaklínění



Obrázek 4 Změny hodnot plicní cévní rezistence v průběhu léčby

PAR – plicní cévní rezistence



Obrázek 5 Změny hodnot B-typu natriuretického peptidu v průběhu léčby

BNP – B-typ natriuretického peptidu

Diskuse

U některých kandidátů transplantace srdce pro pokročilé srdeční selhání je přítomna i po podání prostaglandinu PGE1 závažná plicní hypertenze s hemodynamickými parametry představujícími kontraindikaci transplantace srdce vzhledem k vysokému riziku selhání pravé komory srdeční v časném pooperačním období, která není schopna se přizpůsobit vysokým tlakům v malém oběhu.⁽³⁾

Sildenafil je zavedený lék při léčbě plicní arteriální hypertenze, řada klinických studií však prokázala jeho vliv na zlepšení tolerance zátěže a hemodynamických parametrů i u pacientů se sekundární plicní hypertenzí při chronickém srdečním selhání.⁽⁴⁻⁸⁾ U kandidátů transplantace srdce může užívání sildenafilu v perioperačním období předejít nejen selhání pravé komory srdeční, ale dokonce vést k úplné normalizaci pravostranných tlaků.⁽⁹⁾ Další práce dokumentovala, že dlouhodobé užívání sildenafilu může u těchto pacientů příznivě ovlivnit hodnoty plicní cévní rezistence a umožnit transplantovat i ty nemocné, kteří by jinak byli kontraindikováni z důvodu závažné plicní hypertenze.⁽¹⁰⁾ Právě tento případ dokládá i naše kasuistika.

Závěr

Jednou z možností příznivého ovlivnění hemodynamických parametrů u kandidátů transplantace srdce s významnou

plicní hypertenzí je podávání sildenafilu, které vede k poklesu plicní cévní rezistence a umožňuje zařazení pacienta na čekací listinu kandidátů transplantace srdce.

K definitivnímu ověření účinnosti dlouhodobě podávaného sildenafilu u pacientů s pokročilým srdečním selháním a závažnou plicní hypertenzí bude třeba randomizované studie.

Literatura

- Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1802–6.
- Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barbera JA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:685–725.
- Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD. Re-evaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: Determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:627–34.
- Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555–62.
- Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 2007;115:59–66.
- Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MD. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2339–48.
- Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, et al. Hemodynamic effect of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension: combined administration with inhaled nitric oxide. *Chest* 2005;127:1647–53.
- Alaeddini J, Ueber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Mehra MR. Efficacy and safety of sildenafil in the evaluation of pulmonary hypertension in severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94:1475–7.
- Maruszewski M, Zakliczyński M, Przybylski R, Kuciewicz-Czech E, Zembala M. Use of sildenafil in heart transplant recipients with pulmonary hypertension may prevent right heart failure. *Transplant Proc* 2007;39:2850–2.
- Jabbar A, Keogh A, Hayward C, Macdonald P. Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation. *Eur J Heart Fail* 2007;9:674–7.

Došlo do redakce 16. 2. 2009

Přijato po úpravách 24. 2. 2009