

# Plicní hypertenze a chronické srdeční selhání

Hikmet Al-Hiti, Vojtěch Melenovský, Jiří Kettner, Ivan Málek, Josef Kautzner, Marek Hrnčárek

*Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Centrum pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze, Praha, Česká republika*

Al-Hiti H, Melenovský V, Kettner J, Málek I, Kautzner J, Hrnčárek M. **Plicní hypertenze a chronické srdeční selhání.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):478–480.

Počet nemocných s chronickým srdečním selháním narůstá díky komplexní léčbě akutních koronárních syndromů a stavů akutního srdečního selhání. Tito nemocní trpí často plicní hypertenzí, která nepříznivě ovlivňuje jejich prognózu. V některých případech je nutné testovat reaktivitu plicního řečiště před kardiochirurgickým výkonem. Cílem tohoto sdělení je seznámit čtenáře s problematikou plicní hypertenze u chronického srdečního selhání se zaměřením na nové možné farmakologické postupy ovlivnění plicní hypertenze.

**Klíčová slova:** Chronické srdeční selhání – Plicní hypertenze – Farmakoterapie

Al-Hiti H, Melenovský V, Kettner J, Málek I, Kautzner J, Hrnčárek M. **Pulmonary hypertension and chronic heart failure.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):478–480.

The number of patients with chronic heart failure is on the rise thanks to the comprehensive treatment of acute coronary syndromes and episodes of acute heart failure. These patients often have pulmonary hypertension adversely affecting their prognosis. Some cases require testing of the pulmonary vascular bed reactivity prior to a cardiac surgical procedure. The aim of this paper is to provide the reader with an insight into the issue of pulmonary hypertension in chronic heart failure, with a focus on novel therapies potentially modulating pulmonary hypertension.

**Key words:** Chronic heart failure – Pulmonary hypertension – Drug therapy

**Adresa:** MUDr. Hikmet Al-Hiti, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: hial@atlas.cz

Plicní hypertenze (PH) je definována jako abnormální vzestup krevního tlaku v plicnici. Za PH považujeme střední tlak v plicnici v klidu  $\geq 25$  mm Hg, případně  $\geq 30$  mm Hg při zátěži. Symposium Světové zdravotnické organizace (World Health Organisation – WHO) v Benátkách v roce 2003 rozdělilo PH do pěti základních skupin (viz tabulka 1).<sup>(1)</sup>

Další dělení je možné podle výsledků hemodynamického vyšetření. Při pravostranné katetrizaci lze změřit současně tlak v plicnici a v zaklíněné plicnici a stanovit minutový srdeční objem. Důležitým parametrem pro posouzení typu PH je tzv. transpulmonální gradient (TPG), tj. rozdíl středního tlaku v plicnici a středního tlaku v zaklínění. Jeho normální hodnota je  $< 10$  mm Hg. Plicní vaskulární rezistence (PVR) je podíl TPG a minutového objemu srdečního.

Podle výsledků hemodynamického vyšetření lze PH dělit podrobněji na: a) prekapilární, způsobenou zvýšením plicní cévní rezistence (tj. je zvýšen TPG a tlak v zaklínění je normální); b) postkapilární (pasivní), vyvolanou přenesením zvýšených tlaků z levé síně nebo z levé komory zpět do plic (tj. TPG je normální a tlak v zaklínění je zvýšený); c) smíšenou, která je charakterizována jak zvýšením tlaku

v zaklínění, tak i zvýšením plicní cévní rezistence (tj. TPG i tlak v zaklínění jsou zvýšeny).

Existuje také hyperkinetická PH při vysokém průtoku krve plícemi u vrozených vad srdečních s levo-pravým zkratem, která nebývá velká. Výjimkou jsou stavy, kde již dojde k ireverzibilnímu poškození cévního řečiště s vysokou plicní vaskulární rezistencí (Eisenmengerův syndrom).

Postkapilární forma patří mezi nejčastější formy PH. Je vyvolána obvykle levostranným srdečním selháním (při ICHS, arteriální hypertenzi, kardiomyopatii); dochází k přenesení zvýšeného plicního tlaku levé komory (konečného diastolického tlaku levé komory) do levé síně, plicních žil a plicnice. Obdobným mechanismem vzniká pasivní PH u aortálních vad. Mezi další důležité příčiny patří mitrální vady, kdy se přenáší zvýšený tlak z levé síně do plicního cévního řečiště. Tuto formu PH může vyvolat i myxom levé síně nebo trombus levé síně, který obturuje mitrální ústí.

Smíšená forma PH vzniká opět nejčastěji při získaných mitrálních nebo aortálních vadách a při chronickém srdečním selhání. Pasivní PH je způsobena zvýšenou plicní cévní rezistencí při vzestupu TPG. Zvýšení plicní cévní rezistence má dvě příčiny: funkční a anatomickou.

Tabulka 1 Klasifikace plicní hypertenze podle WHO z roku 2003

1. Plicní arteriální hypertenze
2. Plicní žilní hypertenze
3. Plicní hypertenze spojená s chorobami respiračního systému a/nebo hypoxemií
4. Plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci
5. Plicní hypertenze z jiných příčin

Anatomická komponenta je způsobena mírnou remodelací plicního tepenného řečiště, kdy dochází k proliferaci buněk hladké svaloviny menších plicních tepen a k subintimální proliferaci vaziva ve stěně cévní. Cévní stěna tepen se ztlusťuje a lumen cév se zmenšuje, což vede ke zvýšení rezistence těchto cév. Funkční komponenta je vyvolána jednak zvýšeným intraluminálním tlakem, jednak zhoršením poměru ventilace-perfuze.

Přesné epidemiologické údaje o výskytu PH u chronického srdečního selhání nejsou známy. Ojedinelá práce, týkající se této problematiky, popisuje soubor 320 nemocných s chronickým srdečním selháním, kteří byli hemodynamicky vyšetřeni.<sup>(2)</sup> Pouhých 28 % nemocných mělo PVR < 1,5 W.j. (Woodovy jednotky), tedy normální hodnotu; PVR od 1,5–2,49 W.j. se vyskytovala u 36 % nemocných a 17 % pacientů mělo PVR mezi 2,5–3,49 W.j. Nejzávažnější stupeň PH s PVR > 3,5 W.j. se vyskytoval v 19 %. Je podstatné, že se tyto jednotlivé skupiny pacientů nelišily věkem, stupněm dysfunkce levé komory srdeční, etiologií chronického srdečního selhání a klasifikací NYHA.

Další údaje nasvědčují tomu, že nemocní s chronickým srdečním selháním a současným výskytem PH s dysfunkcí pravé komory srdeční mají velmi nepříznivou prognózu. Jejich šestileté přežívání je menší než 20 %. Je to ostrý kontrast ve srovnání s pacienty se srdečním selháním a zachovalou funkcí pravé komory srdeční, jejichž šestileté přežití dosahuje asi 60 %.<sup>(3)</sup>

Základem léčby PH u chronického srdečního selhání je v první řadě snaha o ovlivnění příčiny, jež vyvolává onemocnění (např. léčba chlopňových vad srdečních, revaskularizace myokardu atd.). U nemocných, u nichž uvažujeme o indikaci k srdeční transplantaci, je důležité, aby PVR > 4 W.j. Je to důležité proto, že tito nemocní mají vysoké riziko v období po srdeční transplantaci, kdy jsou ohroženi pravostranným srdečním selháním transplantovaného srdce. Proto se před plánovanou transplantací 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 PVR se využívá řady vasodilatačních podnětů. V minulosti byly podávány nitráty nebo blokátory kalciových kanálů. V současné době dostávají přednost látky se selektivním nebo převážujícím působením v plicním cévním řečišti. Nejvíce se osvědčily: prostaglandin – PGE<sub>1</sub> nebo oxid dusnatý, levosimendan,

případně inhibitory fosfodiesterázy 3 a fosfodiesterázy 5.<sup>(4–10)</sup>

Vzhledem k výše uvedeným údajům o nepříznivé prognóze PH u pacientů s chronickým srdečním selháním se nabízí možnost ovlivnit PH podobně, jako u pacientů s arteriální formou PH. Historicky prvním preparátem schváleným v léčbě plicní arteriální hypertenze byl prostacyklin. Tento vasodilatační lék se používá v některých transplantacích centrech k testování reaktivity plicního řečiště. Prostacyklin je endogenní prostaglandin, který má kromě vasodilatačního účinku také cytoprotektivní vliv, snižuje adhezi leukocytů k cévní stěně, inhibuje agregaci destiček, snižuje tvorbu a sekreci endotelinu a vede k inhibici migrace a proliferace buněk. V současnosti patří k pilířům medikamentózní léčby plicní arteriální hypertenze. Jeho aplikace u nemocných s touto diagnózou se uvádí od začátku 80. let minulého století. Příznivě ovlivňuje nejen symptomy, ale i prognózu nemocných a jejich hemodynamické parametry. Nicméně, využití u chronického srdečního selhání nebylo zcela jasné. Až v roce 1997 byla publikována studie FIRST (Flolan International Randomized Survival Trial), do které bylo zařazeno 471 nemocných s pokročilým srdečním selháním (klasifikace NYHA stadia III a IV, ejekční frakce levé komory srdeční < 25 %). Pacientům byl podáván syntetický prostacyklin epoprostenol (Flolan). Primárním sledovaným ukazatelem bylo snížení mortality. Zvýšení funkční zdatnosti a tolerance zátěže tvořily sekundární sledovaný ukazatel studie. Průměrná hodnota středního tlaku v plicnici byla ve sledovaném souboru 40 mm Hg a PVR dosáhla 4 W.j. Po šesti měsících byl u skupiny léčené epoprostenolem zaznamenán pozitivní hemodynamický účinek – pokles tlaku v plicnici, tlaku v zaklínění se vzestupem srdečního indexu. Epoprostenol však vedl i k poklesu systémové vaskulární rezistence a reflexnímu zvýšení tepové frekvence. To bylo pravděpodobně příčinou, že nebyl prokázán příznivý klinický účinek léčby a dokonce byl zaznamenán trend ke zvýšení mortality.<sup>(11)</sup>

Dalším kandidátem na léčbu PH u chronického srdečního selhání jsou blokátory endotelinu. Endotelin-1 je produkován endoteliálními buňkami a je považován za nejsilnější endogenní vazokonstriktor. Faktory, které stimulují jeho uvolňování, jsou mnohočetné: pulsativní stres, pH, hypoxie, angiotensin II, trombin, cytokiny a růstový faktor. Endotelin působí prostřednictvím receptorů ET-1 (na podjednotky, nazývané ET<sub>A</sub> a ET<sub>B</sub>), které byly nalezeny téměř ve všech buňkách, včetně hladkých svalových buněk cévních. Je prokázáno, že zvýšené koncentrace endotelinu-1 mají vztah k přítomnosti a stupni PH a současně ovlivňují prognózu.

Studie REACH-1 (Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure) měla za cíl sledovat nemocné se srdečním selháním v klasifikaci NYHA III a IV, kterým byl podáván neselektivní endotelinový blokátor – bosentan. Byl zjištěn trend ke snížení kombinovaného ukazatele ve smyslu snížení morbidita a mortality, nicméně práce musela být předčasně ukončena pro dokumentovaný vzestup jaterních testů.<sup>(12)</sup> Ve studii ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) byl

podáván bosentan v redukované dávce. Přesto studie ne-prokázala jeho účinnost, pokud jde o snížení mortality.<sup>(12)</sup> Obdobně byly výsledky zjištěny i u darusentanu, selektivního blokátoru entotelinového receptoru ET<sub>A</sub>.<sup>(13)</sup> Současně je nutno zdůraznit, že do zmíněných studií byli zahrnuti všichni nemocní s pokročilým srdečním selháním – tedy i pacienti bez závažnější PH. K odpovědi na otázku, zda může bosentan ovlivnit prognózu pacientů se srdečním selháním a závažnější PH, bude třeba, aby byly provedeny další randomizované studie.

Zatím posledními kandidáty na léčbu PH u chronického srdečního selhání jsou inhibitory fosfodiesterázy. Sildenafil, inhibitor fosfodiesterázy 5, je zavedeným lékem v léčbě plicní arteriální hypertenze. Inhibice fosfodiesterázy 5 totiž vede k redukci hydrolytické degradace cGMP a ke zvýšení jeho koncentrace v buňkách hladkého svalstva ve stěně plicních cév. Důsledkem je aktivace cGMP-kinázy, aktivace draslíkových kanálů a inhibice vápníkových kanálů. To vše v konečném výsledku zajišťuje pokles koncentrace nitrobenčného kalcia a vasodilataci. Vedle vasodilatačního působení má sildenafil pravděpodobně i účinky antiproliferační. V současnosti existuje řada pilotních prací, ve kterých byl prokázán příznivý akutní účinek sildenafilu u pacientů s chronickým srdečním selháním a PH.<sup>(14)</sup> I naše pracoviště má v souladu s předchozími výsledky obdobné pozitivní zkušenosti ve smyslu ovlivnění závažné PH u chronického srdečního selhání. V průběhu roku 2007 jsme provedli u těchto nemocných celkem 263 pravostranných srdečních katetrizací. U 18 pacientů byla přítomna závažná PH, nutící k testování reaktivity plicního řečiště. Porovnávali jsme jednak akutní hemodynamický účinek prostaglandinu PGE<sub>1</sub> a následně i sildenafilu v dávce 40 mg p.o. Dosažené výsledky shrnuje *tabulka 2*.<sup>(15)</sup> Je patrné, že sildenafil byl shledán účinnějším lékem.

## Závěry

Závěrem lze konstatovat, že výskyt významnější PH je u chronického srdečního selhávání poměrně častý. Není

závislý na diagnóze základního onemocnění, věku, stupni dysfunkce levé komory srdeční a symptomatologii onemocnění. PH je přitom závažným prognostickým faktorem, a to i v případě plánovaného kardiokirurgického výkonu. Nová farmakoterapie zavedená u pacientů s plicní arteriální hypertenzí se ukazuje nadějná i pro skupinu nemocných s chronickým srdečním selháním a PH. Nicméně, na její zavedení do klinické praxe však budeme muset vyčkat výsledků klinických randomizovaných studií, které se budou zabývat touto problematikou.

## Literatura

1. Simonneau G, Galie N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:55–125.
2. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patient with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1802–6.
3. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:183–8.
4. von Scheidt W, Costard-Kaeckle A, Stempfle HU, et al. Prostaglandin E1 testing in heart failure-associated pulmonary hypertension enables transplantation: the Prophet study. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1070–6.
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;82:1770–3.
6. Gavazzi A, Ohio S, Scelsi L, et al. Response of right ventricle to acute pulmonary vasodilatation predicts the outcome in patients with advanced heart failure and pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2003;145:310–6.
7. Givertz MM, Hare JM, Loh E, et al. Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1775–80.
8. Loh E, Stamler JS, Hare JM, et al. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994;90:2780–5.
9. Zimpfer D, Zrunek P, Sander S, et al. Post transplant survival after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:698–702.
10. 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;127:1647–53.
11. Califf RM, Adams KF, 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. Kelland NF, Webb DJ. Clinical trials of endothelin antagonists in heart failure: publication is good for the public health. *Heart* 2007;93:2–4.
13. Nand I, McMurray J, John JN, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:347–54.
14. Lewis GD, Shahzad K, Causo L, et al. Sildenafil therapy for systolic heart failure with secondary pulmonary hypertension: a randomized double-blinded, placebo-controlled study (Abstract). *J Card Fail* 2006;12 (Suppl 1):S70.
15. Al-Hiti H, Melenovsky V, Kettner J, et al. Sildenafil is more selective pulmonary vasodilator than PGE 1 in patients with severe pulmonary hypertension secondary to heart failure (Abstract). *Chest* 2008;134:32001.

Došlo do redakce 3. 7. 2009

Přijato k otištění 10. 7. 2009

**Tabulka 2 Akutní hemodynamický účinek prostaglandinu PGE<sub>1</sub> a sildenafilu**

	Klid	Δ PGE <sub>1</sub>	Δ sildenafil	p Δ sildenafil vs. Δ PGE <sub>1</sub>
SF	82,6 ± 6,0	-0,3 ± 6,8	-7,0 ± 8,0	0,088
TK	86,2 ± 11,6	-10,3 ± 5,9	-10,6 ± 15,4	0,092
MAP	49,6 ± 5,4	-6,3 ± 7,5	-12,3 ± 7,1	0,019
PCW	25,5 ± 3,7	-4,9 ± 6,1	-2,6 ± 5,8	0,471
TPG	24,1 ± 6,0	-1,4 ± 9,9	-9,7 ± 3,7	0,016
CO	3,5 ± 0,8	-0,4 ± 1,2	0,8 ± 0,7	0,318
PVR	7,1 ± 2,2	-1,6 ± 2,3	-3,5 ± 1,6	0,027

SF – srdeční frekvence, TK – krevní tlak, MAP – střední tlak v plicnici, PCW – tlak v zaklínění, TPG – transpulmonální gradient, CO – minutový srdeční výdej, PVR – plicní vaskulární rezistence