

Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca

Pulmonary hypertension in left heart disease

Ilona Skoczylas, Jolanta Nowak, Jacek Niedziela, Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Oddział Chorób Serca i Naczyń Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

STRESZCZENIE

Nadciśnienie płucne (PH) jest częste u chorych z niewydolnością serca, a ryzyko jego wystąpienia zwiększa się z postępem choroby. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca (PH-LHD) stanowi 65–80% wszystkich przypadków PH. U chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową częstość występowania PH określa się na 40–75%, natomiast u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową — na 36–83%. Nadciśnienie płucne w chorobach lewego serca jest zwykle dowodem dużego zaawansowania choroby podstawowej i czynnikiem niekorzystnym prognostycznym. W niniejszym artykule podsumowano ewolucję kryteriów diagnostycznych i klasyfikacji PH-LHD, kończąc na najbardziej aktualnych danych zaprezentowanych w czasie 6. Światowego Kongresu Nadciśnienia Płucnego w Nicei w 2018 roku.

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 222–228

Słowa kluczowe: nadciśnienie płucne, choroby lewego serca, niewydolność serca

ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) is often diagnosed in patients with heart failure, and with an increasing prevalence in the more advanced stages of the disease. Pulmonary hypertension in left heart disease (PH-LHD) is responsible for 65–80% of diagnoses of PH, with a prevalence of 40–75% in heart failure with reduced ejection fraction and 36–83% in heart failure with preserved ejection fraction. PH-LHD is associated with a greater severity of heart failure and worse survival. This article summarises the evolution of the diagnostic criteria and classification of PH-LHD, including the most recent data presented during the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension in Nice in 2018.

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 222–228

Key words: pulmonary hypertension, left heart disease, heart failure

WPROWADZENIE

W 1958 roku de Wood [1] zaproponował hemodynamiczną klasyfikację nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*), wyróżniając:

- PH „bierne” (wzrost ciśnienia w lewym przedsionku);
- PH „hiperkinetyczne”.

Zgodnie z tą historyczną już klasyfikacją PH w przebiegu niewydolności lewej komory zalicza się do nadciśnienia biernego. W aktualnej klasyfikacji nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewej połowy serca (PH-LHD, *pulmonary hypertension in left heart disease*) zaliczono do grupy 2., tj. „nadciśnienia płucnego spowodowanego chorobą lewej części serca” [2, 3]. W czasie 6. Światowego Kongresu Nadciśnienia Płucnego w Nicei w 2018 roku

Adres do korespondencji:

lek. Ilona Skoczylas
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Oddział Chorób Serca i Naczyń
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze
tel. 48 32 373 38 60
e-mail: scchs@sum.edu.pl

dyskutowano nad nowymi kryteriami rozpoznawania PH, w tym także PH-LHD. Przede wszystkim rozważa się obniżenie granicznych wartości ciśnienia koniecznych do rozpoznania PH z obecnie obowiązującej wartości 25 mm Hg do 20 mm Hg. Ponadto podano propozycje zmian kryteriów diagnostycznych dotyczących PH-LHD. Proponuje się podział na:

- izolowane pozawłósczkowe PH, które jest skutkiem przenoszenia podwyższonego ciśnienia w lewym przedsionku przez układ żył płucnych i kapilar do tętnicy płucnej. Charakteryzuje się wysokim ciśnieniem w lewym przedsionku, w żyłach płucnych, w zaklinowanej tętnicy płucnej (PAWP, *pulmonary capillary wedge pressure*), wysokim średnim ciśnieniem w tętnicach płucnych (mPAP, *mean pulmonary arterial pressure*), wysokim ciśnieniem skurczowym w prawej komorze. Parametry hemodynamiczne są następujące: PAWP ponad 15 mm Hg, mPAP ponad 20 mm Hg oraz naczyniowy opór płucny (PVR, *pulmonary vascular resistance*) nieprzekraczający 3 j. Wooda;
- złożone poza- i przedwłósczkowe PH (PAWP > 15 mm Hg, mPAP > 20 mm Hg oraz PVR > 3 j. Wooda), które jest efektem sumowania się zmian wywołanych podwyższonym ciśnieniem w lewym przedsionku i dalej w żyłach płucnych i w układzie kapilar oraz specyficznych zmian w dystalnych rozgałęzieniach tętnicy płucnej. Kwalifikacja pacjenta do grupy złożonego PH może być jedną z przesłanek do podjęcia leczenia wazodylatorami (sildenafilem). Obok zmian hemodynamicznych podanych wyżej w izolowanym pozawłósczkowym PH w formie złożonej (poza- i przedwłósczkowym) dołącza się podwyższony PVR. W tych nowych propozycjach dyskutuje się ponadto nad rezygnacją z badania rozkurczowego gradientu przezpłucnego (DPG, *diastolic pressure gradient*) w celu różnicowania między złożonym poza- i przedwłósczkowym PH oraz izolowanym pozawłósczkowym PH. Na dziś są to tylko propozycje — obowiązują wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) / Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS, *European Respiratory Society*) z 2015 roku [3].

EPIDEMIOLOGIA

Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca stanowi 65–80% wszystkich przypadków PH. Z kolei PH jest częste u chorych z niewydolnością serca (HF, *heart failure*), a ryzyko jego wystąpienia zwiększa się z postę-

pem choroby. W grupie 320 pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) PVR był prawidłowy u 28%, nieznacznie podwyższony — u 36%, umiarkowanie podwyższony — u 17% i bardzo znacznie podwyższony — u 19% badanych [4]. Powodem wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP, *pulmonary artery pressure*) mogą być [3]:

- HFrEF;
- niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*);
- zastawkowe wady lewej połowy serca (zwężenie i niedomykalność zastawki dwudzielnej, zwężenie i niedomykalność zastawki aortalnej);
- wrodzone/nabyte zwężenie drogi napływu/odpływu lewej komory lub
- kardiomiopatie wrodzone, wrodzone/nabyte zwężenia żył płucnych.

U chorych z HFrEF częstość występowania PH określa się na 40–75%, natomiast u chorych z HFpEF — na 36–83% [3, 5–8]. Powyższe dane są oparte na szacunkach; nie ma odnośnych badań epidemiologicznych. W porównaniu z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH, *pulmonary artery hypertension*) (grupa I klasyfikacji PH) pacjenci z PH-LHD są starsi, z przewagą płci żeńskiej i rozwiniętymi cechami zespołu metabolicznego [9, 10]. Nadciśnienie płucne w chorobach lewego serca jest zwykle dowodem dużego zaawansowania choroby podstawowej i czynnikiem niekorzystnym prognostycznie. Nawet wzrost mPAP wynoszący od 21 do 24 mm Hg, a więc w granicach wartości prawidłowych, powoduje wzrost ryzyka zgonu i hospitalizacji [11]. Rokowanie szczególnie obciąża współistnienie PH i dysfunkcji/niewydolności prawej komory [12]. Istnieją pewne różnice w hemodynamice między HFpEF i HFrEF. W HFpEF rzut serca (CO, *cardiac output*) jest wyższy niż w HFrEF, natomiast mPAP, PCWP i są podobne [13–15]. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca zalicza się do pozawłósczkowego PH i hemodynamicznie opisują go następujące wartości: mPAP wynoszące co najmniej 25 mm Hg, PAWP równe co najmniej 15 mm Hg oraz prawidłowy lub obniżony CO [3].

PATOMECHANIZM

Podwyższone PAWP, które przy pewnych założeniach jest zgodne z ciśnieniem w lewym przedsionku oraz z ciśnieniem późnorozkurczowym w lewej komorze przenosi się biernie do tętnicy płucnej doprowadzając do wzrostu ciśnienia w tym obszarze krążenia. Ten

mechanizm powoduje, że utrzymywany jest prawidłowy przepłucny gradient ciśnienia (TPG, *transpulmonary pressure gradient*) i prawidłowy PVR. Wartości TPG są wykorzystywane do różnicowania między „biernym” PH (TPG \leq 12 mm Hg) i nadciśnieniem „reaktywnym” (TPG $>$ 12 mm Hg). Przepłucny gradient ciśnienia zależy od obciążenia objętościowego i od funkcji serca. Jak wykazano w badaniach, nie jest dobrym parametrem rokowniczym w PH. Bardziej „niezależne” informacje uzyskuje się, analizując DPG definiowany jako różnica między rozkurczowym PAP i średnim PAWP. Dyskutuje się nad DPG jako parametrem prognostycznym u chorych z HF [14]. U osób zdrowych DPG jest niższy od 5 mm Hg. Przed kilku laty Vachiéry i wsp. [9] zaproponowali podział PH-LHD w dużym stopniu zbieżny z propozycjami opracowanymi w 2018 roku w Nicei [9]. Wyróżnili oni:

- izolowane pozawłósczkowe PH (PAWP $>$ 15 mm Hg; DPG $<$ 7 mm Hg) oraz
- kombinowane poza- i przedwłósczkowe PH (PAWP $>$ 15 mm Hg; DPG \geq 7 mm Hg).

Opitz i wsp. [16] dokonali interesującej analizy klinicznej, hemodynamicznej i efektów leczenia w dużej grupie chorych z PH. Wyróżnili chorych z typowym idiopatycznym PH (IPAH, *idiopathic pulmonary arterial hypertension*) ($<$ 3 czynniki ryzyka choroby lewego serca), atypowym IPAH (\geq 3 czynniki) oraz z PH w przebiegu HFpEF. Parametry hemodynamiczne były porównywalne między grupami. Chorzy z atypowym IPAH oraz z PH-HFpEF byli starsi, z wyższym wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), z większą liczbą chorób współistniejących i cechowali ich gorszy wynik testu 6-minutowego marszu w stosunku do chorych z IPAH. Rokowanie krótko- i długoterminowe było takie samo. Autorzy sugerują, że te trzy typy PH składają się na pewnego rodzaju kontinuum hemodynamiczne.

Długo utrzymujące się wysokie PAWP prowadzi do biernego PH. Wzrost PAWP może być dodatkowo nasilany, zwłaszcza w trakcie wysiłku, przez niedomykalność zastawki dwudzielnej, przebudowę lewej komory i wzrost jej sztywności oraz powiększenie lewego przedsionka i zmniejszenie jego podatności [17]. Przedsionek przestaje spełniać rolę objętościowego buforu przed krążeniem płucnym. Biernie PH doprowadza do wazokonstrykcji w tym obszarze krążenia. Jest to następstwo uszkodzenia śródbłonna i w konsekwencji obniżenia produkcji tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) — substancji silnie rozszerzającej naczynia, i wzrostu produkcji endoteliny 1 — substancji powodującej skurcz naczyń. Maleje także

produkcja hormonu, jakim jest peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) stymulującego wazodylatację i w końcu dochodzi do przebudowy (remodelingu) naczyń [18, 19]. Pogrubieniu ulega błona pęcherzykowo-włósczkowa, przerasta błona środkowa oraz dochodzi do proliferacji neointymy. Od pewnego momentu wzrost PAP następuje szybciej niż wynikałoby to ze wzrostu PAWP [10, 20]. Nagły wzrost ciśnienia w lewym przedsionku, na przykład podczas wysiłku, może w tej sytuacji doprowadzić do wzrostu przepuszczalności śródbłonna i „przeciekania” erytrocytów, białek i płynu do pęcherzyków płucnych, powodując krwioplucie oraz obrzęk pęcherzykowy i śródmiąższowy.

Wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej oraz wzrost PVR zwiększają obciążenie prawej komory, doprowadzając do jej powiększenia, przebudowy, powstania czynnościowej niedomykalności zastawki trójdzielnej i w końcu do niewydolności. Dynamika i rodzaj przebudowy prawej komory w odpowiedzi na wzrost obciążenia następczego są indywidualnie zmienne, zależne między innymi od fenotypu pacjenta. Przebudowa prawej komory zwykle rozpoczyna się od przerostu mięśnia, co częściowo ogranicza napięcie ściany (zgodnie z prawem Laplace’a) i poprawia bilans tlenowy. Dalsze etapy to rozstrzeń prawej komory, zmiana jej geometrii i pojawienie się czynnościowej niedomykalności zastawki trójdzielnej. Obraz kliniczny w zaawansowanym okresie choroby jest kształtowany przez skutki nadciśnienia w żyłach głównych dolnej i górnej. Występują zastój żylny, upośledzenie funkcji nerek (zespół sercowo-nerkowy), powiększenie śledziony, wątroby i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Zależność między wysokością PAP a nasileniem niewydolności prawej komory jest wyraźna, ale nie linearna. Zasadniczy wpływ na obraz kliniczny i rokowanie ma wynikające z dysfunkcji prawej komory obniżenie CO. Dynamika opisanych zmian jest indywidualnie zmienna. Co więcej, u części pacjentów nie dochodzi do istotnego wzrostu PH. Prawdopodobnie decydują o tym czynniki genetyczne, środowiskowe i choroby współistniejące.

LECZENIE PH U CHORYCH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ LEWEJ KOMORY

Podkreśla się, że terapia powinna być zawsze poprzedzona inwazyjnymi pomiarami ciśnień w prawej połowie serca. Wyniki stanowią z jednej strony warunek konieczny do rozpoznania PH, a z drugiej pozwalają oceniać skuteczność terapii. Techniki cewnikowania prawej połowy serca oraz pomiar ciśnień przedstawiono

w 1. numerze „Chorób Serca i Naczyń” z 2018 roku. Najskuteczniejszym i obowiązującym w każdym przypadku postępowaniem jest ustalenie etiologii niewydolności i próba usunięcia pierwotnej przyczyny. W przypadku niedokrwienia będzie to rewaskularyzacja, w przypadku wad zastawkowych — leczenie operacyjne. Obserwacja autorów niniejszej pracy pochodząca z lat 80. XX wieku pozwala na stwierdzenie, że w przypadku skutecznego operacyjnego leczenia zwężenia lewego ujścia żyłnego nawet bardzo wysokie i długo utrzymujące się wartości PAP ulegają istotnemu obniżeniu, ale rzadko normalizacji. Czynnościowa niedomykalność mitralna, często obserwowana w HF, może odgrywać istotną rolę w kształtowaniu obrazu klinicznego, zwłaszcza we wcześniejszych okresach choroby. Leczenie za pomocą przezcewnikowo zakładanych urządzeń (MitraClip) lub operacyjnej plastyki zastawki powoduje ograniczenie fali zwrotnej, poprawę objawów klinicznych i w ciągu roku zmniejszenie wymiarów lewej komory [21, 22]. W najbardziej zaawansowanych przypadkach HF należy rozważyć zastosowanie mechanicznego wspomaganie lewokomorowego lub kwalifikować chorego do przeszczepienia serca. Po tych zabiegach w kilka dni dochodzi do spadku PAWP, PAP oraz PVR, a po 6 miesiącach — często do normalizacji tych parametrów [23]. W postępowaniu zachowawczym podstawowym celem jest optymalizacja obciążenia następczego prawej komory. Stosowanie powszechnie rekomendowanej w HF farmakoterapii opartej na lekach blokujących receptory beta, inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*)/sartanach i diuretykach powoduje korzystne zmiany hemodynamiki płucnej zarówno u chorych z izolowanym pozakapilarnym PH, jak i u chorych z formą mieszaną — PH przed- i pozakapilarnym. Farmakoterapia w HFrEF jest skuteczna — poprawia komfort życia i rokowanie. Efektywność leczenia można zwiększyć, implantując do tętnicy płucnej sensor umożliwiający stałe monitorowanie hemodynamiki i optymalizację leczenia diuretykami i wazodylatorami [24]. Mniej spektakularne są wyniki leczenia HFpEF. Dla tej grupy chorych brakuje także jednoznacznych wytycznych odnośnie do farmakoterapii.

LEKI NACELOWANE NA TĘTNICZKI PŁUCNE W LECZENIU PH-LHD

Efekty stosowania u chorych z PH-LHD leków wykorzystywanych w leczeniu chorych zaliczanych do 1. grupy według wytycznych ESC/ERS („tętnicze nadciśnienie płucne”) pozostają kontrowersyjne. Próby ich stosowania

opierają się na założeniu, że PH-LHD to w jakimś stopniu efekt dysfunkcji śródbłonna, wzrostu aktywności endoteliny 1 i upośledzenie zależnej od NO wazodylatacji. Opitz i wsp. [16] analizowali efekty leczenia chorych z IPAH oraz z PH-HFpEF przy użyciu standardowej terapii stosowanej w HF w połączeniu z różnymi lekami stosowanymi w leczeniu PH. U wszystkich badanych chorych zastosowanie leków nacelowanych na tętniczki płucne spowodowało poprawę wydolności fizycznej, klasy według NYHA oraz obniżenie stężenia peptydu natriuretycznego, ale efekty leczenia w grupie z PH-HFpEF były mniejsze niż w grupie z IPAH. Przeżycia 1-, 3- i 5-letnie były identyczne [16]. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym w grupie 471 chorych z ciężką HFrEF epoprostenol powodował korzystne zmiany hemodynamiczne, jednak bez poprawy klinicznej i, co więcej, z trendem w kierunku wzrostu ryzyka zgonu [25]. Badanie to przedwcześnie zakończono. Duże zainteresowanie badaczy budzą leki blokujące receptor dla endoteliny 1, co wynika z faktu, że endotelina 1 silnie kurczy naczynia w płucach, a jej stężenie koreluje z PVR. Bosentan był testowany w dwóch badaniach — REACH-1 (*Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure*) i ENABLE (*Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure*) [26, 27]. Badanie REACH-1 przerwano ze względu na występujące w 1. miesiącu leczenia nasilenie HF. W trakcie dalszego leczenia w kolejnych 4 miesiącach ryzyko nasilenia HF w grupie leczonej bosentanem było niższe niż w grupie przyjmującej placebo. W badaniu ENABLE nie zaobserwowano żadnego efektu podawania bosentanu. Darusentan, dożylny krótkodziałający antagonist receptoru dla endoteliny 1, nie poprawił rokowania chorych i nie ograniczył epizodów dekomensacji w badaniu EARTH (*EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure*) [28]. W badaniu HEAT (*Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial*) po podaniu darusentanu wzrosła pojemność minutowa serca, nie zmieniły się ciśnienia w prawej połowie serca, ale w grupie leczonej aktywnie obserwowano trend w kierunku wyższej śmiertelności i wczesnego zaostrzenia HF [29]. Vachiéry i wsp. [30] zbadali efekt stosowania macitentanu u pacjentów z PH-LHD. Stwierdzili, że lek ten zwiększa ryzyko zaostrzenia niewydolności (retencji płynu) w stosunku do placebo [30]. Wiele badań dotyczyło wpływu inhibitora fosfodiesterazy 5 (PDE-5, *phosphodiesterase-5*) — sildenafilu — na hemodynamikę i obraz kliniczny u chorych z PH LHD. W kilku jednośrodkowych badaniach lek ten powodował poprawę hemodynamiki. Także doświadczenia kliniki autorów niniejszej pracy ze

stosowaniem sildenafilu u chorych z PH w przebiegu HFrEF są pozytywne. Metaanaliza 6 randomizowanych badań obejmujących niewielkie grupy chorych — łącznie 206 — wykazała, że dodanie sildenafilu do rutynowej terapii HF u chorych z HFrEF i PH poprawia parametry hemodynamiczne, zdolność do wysiłku, ogranicza objawy kliniczne i częstość hospitalizacji w porównaniu z placebo [31]. Natomiast w badaniu wieloośrodkowym kontrolowanym placebo w grupie chorych z HFpEF bez PH sildenafil nie spowodował żadnych korzystnych zmian ani w stanie klinicznym, ani w zdolności do wykonywania wysiłku [32]. Podobne wyniki zaprezentowali Hoendermis i wsp. [33]. Grupę 52 pacjentów HFpEF i z nadciśnieniem tętniczym losowo podzielono na leczonych przez 12 tygodni sildenafilem w porównaniu z placebo. Nie zarejestrowano zmian parametrów hemodynamicznych oraz statusu klinicznego [33]. Możliwym wytłumaczeniem różnic w skuteczności terapii sildenafilem u chorych z HFrEF i HFpEF są różnice w patofizjologii obu zespołów chorobowych. Zasadniczą przyczyną objawów w HFpEF jest podwyższone ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze, uznawane za tożsame z ciśnieniem w lewym przedsionku i (przy pewnych założeniach) z PCWP. Stosowanie inhibitorów PDE-5 w tej grupie chorych może nie być skuteczne, a ponadto może zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęku płuc (relaksacja tętniczek płucnych przy ciągle wysokim ciśnieniu w lewej połowie serca może skutkować redystrybucją płucną i obrzękiem płuc). Chorzy z HFrEF, u których istotą objawów klinicznych jest obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory, stanowią z kolei niejednorodną grupę pod względem zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory. Dlatego też skuteczność i bezpieczeństwo terapii sildenafilem może się różnić między analizowanymi grupami chorych. Obok intensywnie badanego sildenafilu kolejnym lekiem testowanym w PH-LHD jest riosiguat. W wieloośrodkowym badaniu, kontrolowanym placebo, chorych z HFpEF, w stabilnym okresie, z frakcją wyrzutową ponad 50% i PAWP większą

lub równą 15 mm Hg, przydzielono losowo do czterech grup, w których trzy dawki riosiguatu (0,5 mg, 1 mg i 2 mg) porównywano z placebo. Riosiguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cykazy guanylowej i pobudza jej działanie niezależnie od NO. Powoduje efekty wazodylatacyjny i przeciwzapalny. Wykazano, że powoduje wzrost wskaźnika sercowego (CI, *cardiac index*) i spadek oporu płucnego. W cytowanym wyżej badaniu randomizowanym nie obserwowano jednak wpływu tego leku na główny punkt końcowy, jakim było mPAP, ale wykazano wzrost objętości wyrzutowej lewej komory (SV, *stroke volume*), obniżenie systemowego ciśnienia skurczowego oraz zmniejszenie powierzchni późnorozkurczowej prawej komory [34]. Podobnie nie stwierdzono korzystnych zmian w grupie chorych z PH w przebiegu HFrEF [35]. Można więc z dużym przekonaniem stwierdzić, że podawanie leków, które okazały się skuteczne w leczeniu PAH, chorym z PH-LHD, szczególnie tym z zachowaną frakcją wyrzutową, jest nieuzasadnione. W wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia PH z 2015 roku stwierdzono, że „stosowanie farmakoterapii swoistej dla PAH nie jest zalecane u pacjentów z PH-LHD w przebiegu choroby lewego serca” (klasa zaleceń III, poziom wiarygodności danych C) [3].

W tabeli 1 zestawiono istotne badania nad wpływem leków nacelowanych na tętniczki płucne, na objawy kliniczne i hemodynamikę u chorych PH-LHD [30, 32, 33, 35–38].

Przyczyny braku efektu farmakoterapii swoistej dla PAH u chorych z PH-LHD są przedmiotem dyskusji. Różne skutki wynikają najpewniej z odmiennej patofizjologii i hemodynamiki w obu tych schorzeniach. U chorych z IPAH stwierdza się nadciśnienie w obszarze przedwłośniczowym z prawidłowym ciśnieniem w lewym przedsionku i w lewej komorze, a dominującą patologią hemodynamiczną są wysoki PVR i duże obciążenie następcze prawej komory. Przyczyną jest proliferacja wszystkich warstw ściany drobnych tętniczek płucnych. Największe skutki powodują zmiany w śródbłonku. Z jednej

Tabela 1. Badania przeprowadzone u chorych z nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby lewego serca

Autorzy	Rok	Badanie	Etiologia	Badany lek	Śmiertelność (%) (lek/placebo)
Bondermann i wsp. [35]	2013	LEPHT	HFrEF	Riosiguat	2,5/0,0
Redfield i wsp. [32]	2013	RELAX	HFpEF	Sildenafil	2,7/0,0
Hoendermis i wsp. [33]	2015		HFpEF	Sildenafil	3,8/3,8
Vachiéry i wsp. [30]	2017	MELODY	HFrEF	Macitentan	6,5/0,0
Bermejo i wsp. [38]	2018	SIOVAC	Wada serca	Sildenafil	2,9/2,1

HFrEF (*heart failure with reduced ejection fraction*) — niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) — niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

strony proliferacja tej warstwy powoduje mechaniczną przeszkodę dla przepływu krwi, z drugiej zaś dochodzi do dysfunkcji wydzielniczej ze wzmożoną produkcją substancji silnie kurczącej naczynia — endoteliny 1. Histopatologicznie obserwuje się proliferację komórek śródbłonka, przerost komórek mięśni gładkich ściany tętniczek oraz ich przydanki. Patognomiczne dla IPAH są zmiany spłotowate. Sprzyja to wtórnej zakrzepicy w tym obszarze krążenia, co dodatkowo pogarsza hemodynamikę. U chorych z PH-LHD zmiany w obszarze prekapilar mają inny charakter, nie są tak nasilone i występują zwykle nieco później, przy dłuższej trwającej niewydolności lewej komory. W badaniu histopatologicznym obserwuje się śródmiąższowy obrzęk płuc, krwotoki do pęcherzyków płucnych, pogrubienie ściany małych żył płucnych i umiarkowaną proliferację błony wewnętrznej. W miarę trwania choroby proliferacja nasila się zarówno w obszarze błony wewnętrznej, jak i środkowej, zwiększając PVR. Leki nacelowane na tętniczki płucne powodują obniżenie ciśnienia i w konsekwencji retencję płynów oraz wzrost PAWP wskutek wazodylatacji obszaru prekapilarnego powodującego zwiększony napływ krwi. Podstawowym i pierwszym sposobem postępowania u chorych z PH spowodowanym dysfunkcją lewej połowy serca zawsze powinno być, jak już pisano, dążenie do usunięcia przyczyny — korekcja wad serca, rewaskularyzacja u chorych z niedokrwinną etiologią niewydolności, a także optymalizacja leczenia choroby podstawowej przez stosowanie beta-adrenolityków, inhibitorów ACE, antagonistów receptora aldosteronowego, leków moczopędnych, iwarbradyny, CRT-D, a ostatecznie transplantacji serca. Leki stosowane w przewlekłej HF i urządzenia implantowane (do wspomaganie lewej komory [LVAD, *left ventricular assist device*], do terapii resynchronizującej z funkcją defibrylacji [CRT-D, *cardiac resynchronisation therapy with defibrillation*]) mogą zmniejszyć mPAP, obniżając ciśnienie napełniania lewej komory.

Badania randomizowane z ostatniego okresu u chorych z PH-LHD zestawiono w tabeli 1.

PODSUMOWANIE

Niewydolność lewej komory, zarówno z zachowaną, jak i z obniżoną frakcją wyrzutową, prowadzi do PH, obciążenia prawej komory i jej dysfunkcji. Hemodynamika płucna jest istotnym parametrem wpływającym na dynamikę choroby, chorobowość i śmiertelność. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca jest najczęstszą przyczyną patologii w krążeniu płucnym — 65–80%

wszystkich przypadków PH stanowią choroby z dysfunkcją/niewydolnością lewej komory. Naturalny przebieg niewydolności lewej komory i postępujące zmiany w krążeniu płucnym powodują zmianę początkowego „lewo-komorowego” fenotypu na fenotyp „prawokomorowy”. Obecność PH u pacjentów z HF pogarsza ich rokowanie. Podstawowym sposobem leczenia PH jest poprawa funkcji lewej komory. Zawsze należy dążyć do leczenia przyczynowego (likwidacja niedokrwienia, leczenie wady serca) i pełnego, zgodnego z wytycznymi leczenia farmakologicznego HF. Stosowanie leków swoistych, działających w obszarze tętniczek płucnych, w grupie chorych z HFpEF wydaje się nieskuteczne, a w grupie chorych z HFrEF pozostaje mocno kontrowersyjne.

PIŚMIENNICTWO

- Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J.* 1958; 20(4): 557–570, doi: [10.1136/hrt.20.4.557](https://doi.org/10.1136/hrt.20.4.557), indexed in Pubmed: [13584643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13584643/).
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl): D34–D41, doi: [10.1016/j.jacc.2013.10.029](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029), indexed in Pubmed: [24355639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355639/).
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku. *Kardiologia Pol.* 2015; 73(12): 1127–1206, doi: [10.5603/kp.2015.0242](https://doi.org/10.5603/kp.2015.0242).
- Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(6): 1802–1806, indexed in Pubmed: [10577573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10577573/).
- Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1(4): 290–299, doi: [10.1016/j.jchf.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.05.001), indexed in Pubmed: [24621932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621932/).
- Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(13): 1119–1126, doi: [10.1016/j.jacc.2008.11.051](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.051), indexed in Pubmed: [19324256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19324256/).
- Leung CC, Moondra V, Catherwood E, et al. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2010; 106(2): 284–286, doi: [10.1016/j.amjcard.2010.02.039](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.02.039), indexed in Pubmed: [20599017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20599017/).
- Shah AM, Shah SJ, Anand IS, et al. TOPCAT Investigators. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circ Heart Fail.* 2014; 7(1): 104–115, doi: [10.1161/CIRC-HEARTFAILURE.113.000887](https://doi.org/10.1161/CIRC-HEARTFAILURE.113.000887), indexed in Pubmed: [24249049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24249049/).
- Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl): D100–D108, doi: [10.1016/j.jacc.2013.10.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.033), indexed in Pubmed: [24355634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355634/).
- Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J.* 2013; 41(1): 217–223, doi: [10.1183/09031936.00074312](https://doi.org/10.1183/09031936.00074312), indexed in Pubmed: [22936712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22936712/).
- Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation.* 2016; 133(13):

- 1240–1248, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207), indexed in Pubmed: [26873944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873944/).
12. Aronson D, Darawsha W, Atamna A, et al. Pulmonary hypertension, right ventricular function, and clinical outcome in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2013; 19(10): 665–671, doi: [10.1016/j.cardfail.2013.08.007](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.08.007), indexed in Pubmed: [24125104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24125104/).
 13. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(5): 442–451, doi: [10.1016/j.jacc.2011.09.062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.062), indexed in Pubmed: [22281246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281246/).
 14. Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest.* 2013; 143(3): 758–766, doi: [10.1378/chest.12-1653](https://doi.org/10.1378/chest.12-1653), indexed in Pubmed: [23580984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23580984/).
 15. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail.* 2015; 3(1): 9–16, doi: [10.1016/j.jchf.2014.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.010), indexed in Pubmed: [25453535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453535/).
 16. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(4): 368–378, doi: [10.1016/j.jacc.2016.05.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.047), indexed in Pubmed: [27443433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443433/).
 17. Magne J, Lancellotti P, O'Connor K, et al. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation.* 2010; 122(1): 33–41, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938241](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938241), indexed in Pubmed: [20566950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566950/).
 18. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation.* 2012; 126(8): 975–990, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761), indexed in Pubmed: [22908015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22908015/).
 19. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation.* 2000; 102(14): 1718–1723, indexed in Pubmed: [11015353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015353/).
 20. Harvey RM, Enson Y, Ferrer MI. A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest.* 1971; 59(1): 82–94, indexed in Pubmed: [5099816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5099816/).
 21. Glower DD, Kar S, Trento A, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(2): 172–181, doi: [10.1016/j.jacc.2013.12.062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.062), indexed in Pubmed: [25011722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011722/).
 22. Rogers JH, Thomas M, Morice MC, et al. Treatment of heart failure with associated functional mitral regurgitation using the ARTO system: initial results of the first-in-human MAVERIC trial (Mitral Valve Repair Clinical Trial). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(8): 1095–1104, doi: [10.1016/j.jcin.2015.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.012), indexed in Pubmed: [26117461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26117461/).
 23. 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(3): 689–695, doi: [10.1016/j.jtcvs.2006.08.104](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.104), indexed in Pubmed: [17320566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17320566/).
 24. Costanzo MR, Stevenson LW, Adamson PB, et al. Interventions linked to decreased heart failure hospitalizations during ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(5): 333–344, doi: [10.1016/j.jchf.2015.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.11.011), indexed in Pubmed: [26874388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874388/).
 25. 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(1): 44–54, indexed in Pubmed: [9266782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9266782/).
 26. Kalra PR, Moon JCC, Coats AJS. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol.* 2002; 85(2-3): 195–197, indexed in Pubmed: [12208583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12208583/).
 27. Packer M, McMurray J, Massie BM, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail.* 2005; 11(1): 12–20, indexed in Pubmed: [15704058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15704058/).
 28. Anand I, McMurray J, Cohn JN, et al. EARTH Investigators. 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(9431): 347–354, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)16723-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16723-8), indexed in Pubmed: [15276394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15276394/).
 29. Lüscher TF, Enseleit F, Pacher R, et al. Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation.* 2002; 106(21): 2666–2672, indexed in Pubmed: [12438291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12438291/).
 30. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2018; 51(2), doi: [10.1183/13993003.01886-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01886-2017), indexed in Pubmed: [29437943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437943/).
 31. Wu X, Yang Te, Zhou Qi, et al. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16(4): 444–453, doi: [10.1002/ejhf.47](https://doi.org/10.1002/ejhf.47), indexed in Pubmed: [24464734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24464734/).
 32. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309(12): 1268–1277, doi: [10.1001/jama.2013.2024](https://doi.org/10.1001/jama.2013.2024), indexed in Pubmed: [23478662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23478662/).
 33. Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015; 36(38): 2565–2573, doi: [10.1093/eurheartj/ehv336](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv336), indexed in Pubmed: [26188003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26188003/).
 34. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest.* 2014; 146(5): 1274–1285, doi: [10.1378/chest.14-0106](https://doi.org/10.1378/chest.14-0106), indexed in Pubmed: [24991733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24991733/).
 35. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial (LEPHT) Study Group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation.* 2013; 128(5): 502–511, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458), indexed in Pubmed: [23775260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23775260/).
 36. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J.* 2017; 38(15): 1119–1127, doi: [10.1093/eurheartj/ehw593](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw593), indexed in Pubmed: [28369340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369340/).
 37. Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al. SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA.* 2015; 314(21): 2251–2262, doi: [10.1001/jama.2015.15734](https://doi.org/10.1001/jama.2015.15734), indexed in Pubmed: [26547357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547357/).
 38. Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, et al. Sildenafil for Improving Outcomes after Valvular Correction (SIOVAC) investigators. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2018; 39(15): 1255–1264, doi: [10.1093/eurheartj/ehx700](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx700), indexed in Pubmed: [29281101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281101/).