

Nadciśnienie płucne a choroby lewej połowy serca: nowe koncepcje i metody leczenia

D.S. O’Callaghan¹ i K. McNeil²

¹Department of Respiratory Medicine, Mater Misericordiae University Hospital, University College Dublin, Dublin, Irlandia

²The Prince Charles Hospital, Rode Road, Chermside, Queensland, Australia

Przedrukowano za zgodą z: *International Journal of Clinical Practice* 2008; 62 (supl. 160): 29–31

Streszczenie

U co najmniej 2/3 pacjentów z ciężką przewlekłą chorobą lewej połowy serca współistnieje nadciśnienie płucne, a umieralność związana z obukomorową niewydolnością serca jest ponad 2-krotnie większa niż w przypadku izolowanej niewydolności lewokomorowej. W niniejszej pracy omówiono nowe koncepcje oraz strategie wynikające z najnowszych badań dotyczących swoistego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w populacjach pacjentów z nadciśnieniem płucnym wikłającym jawną dysfunkcję lewej komory. Chociaż wyniki tych badań są zachęcające, dotychczas nie przeprowadzono żadnych dużych randomizowanych prób, w których oceniano by takie swoiste leczenie we wspomnianej grupie chorych. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 15: 523–526)

Słowa kluczowe: nadciśnienie płucne, żyłne nadciśnienie płucne, sildenafil, dysfunkcja lewej komory

Zgodnie z akceptowaną definicją nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*) to średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary artery pressure*) wynoszące więcej niż 25 mm Hg w spoczynku. Gdy taki profil hemodynamiczny występuje w sytuacji długotrwanie zwiększonego ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP *pulmonary capillary wedge pressure*), właściwym terminem jest „żyłne nadciśnienie płucne” (PVH, *pulmonary venous hypertension*). Tacy chorzy należą do grupy 2 w niedawno zaproponowanej klasyfikacji PH według Światowej Organizacji Zdrowia. U co najmniej 2/3 pacjentów z ciężką przewlekłą dysfunkcją

lewej komory współistnieje PH, a umieralność związana z obukomorową niewydolnością serca jest ponad 2-krotnie większa niż w przypadku izolowanej niewydolności lewokomorowej [1]. Natomiast określenie „tętnicze nadciśnienie płucne” (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) odnosi się do pacjentów z PH, które występuje w sytuacji prawidłowego PCWP oraz bez współistniejącej choroby lewej połowy serca, mięszu płuc lub przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej. W ostatnich latach, w randomizowanych badaniach wykazano kliniczną skuteczność kilku tak zwanych swoistych metod leczenia PAH. Ich rola w terapii

Adres do korespondencji: Dr Dermot S. O’Callaghan, University College Dublin, Mater Misericordiae Hospital, Pulmonary Hypertension Unit, Department of Respiratory Medicine, Eccles Street, Dublin 7, Ireland, tel. +353 (0) 1803 2000; faks +353 (0) 1803 2852; e-mail: dsocallaghan@yahoo.com

Tłumaczenie: Dr med. Piotr Jędrusik

Blackwell Publishing Ltd. nie odpowiada za poprawność tłumaczenia.

PVH lub PH ze składową PVH pozostaje jednak kontrowersyjna.

Wczesne doświadczenia z oceną swoistych metod leczenia PAH w sytuacji niewydolności lewej komory były rozczarowujące. Wykazano nawet, że stosowanie leków wybiórczo rozszerzających naczynia płucne u pacjentów z długotrwałe zwiększonym PCWP wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc. W badaniu FIRST (*Flo-lan International Randomised Survival Trial*) wykazano tendencję w kierunku gorszych wyników leczenia podczas dożylnego podawania epoprostenolu w terapii zaawansowanej niewydolności serca, i to badanie zostało przedwcześnie przerwane [2]. Ponadto w dużym badaniu, w którym oceniano antagonistę endoteliny, bosentan, nie wykazano korzystnego wpływu leczenia na umieralność ogólną lub częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Ostatnio jednak uzyskano zachęcające wyniki w mniejszych badaniach, w których oceniano leki swoiste dla PAH w sytuacji PH spowodowanego chorobą lewej połowy serca. Wykazano korzystne działanie wziewnego analogu prostacykliny, iloprostu, u pacjentów kwalifikowanych do przeszczepienia serca, obserwując poprawę mPAP, płucnego oporu naczyniowego (PVR, *pulmonary vascular resistance*) oraz PCWP podczas badań reaktywności naczyń [3]. Rex i wsp. [4] przedstawili dane na temat przydatności iloprostu w randomizowanej próbie klinicznej obejmującej 20 pacjentów z rozpoznany PVH, których poddawano operacji naprawy zastawki mitralnej. Stosowany wziewnie iloprost porównywano ze standardowym dożylnym podawaniem nitrogliceryny jako leczeniem mającym zapobiegać ostrej prawokomorowej niewydolności serca podczas odłączania krążenia pozaustrojowego. Początkowa charakterystyka była podobna w grupach otrzymujących iloprost lub nitroglicerynę, chociaż nie u wszystkich pacjentów przed operacją przeprowadzono kompletne cewnikowanie serca. Po odłączeniu krążenia pozaustrojowego w grupie osób stosujących iloprost wykazano zmniejszenie zarówno wskaźnika PVR, jak i różnicy między mPAP i PCWP (TPG, *transpulmonary gradient*) łącznie z poprawą wskaźników czynności prawej komory, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi nitroglicerynę ($p < 0,05$). U wszystkich osób otrzymujących iloprost udało się skutecznie odłączyć krążenie pozaustrojowe podczas pierwszej próby, natomiast 3 chorych z grupy kontrolnej wymagało ponownego podłączenia krążenia pozaustrojowego z powodu ostrej niewydolności prawokomorowej.

Chociaż autorzy nie przedstawili danych na temat odległych wyników leczenia, pozytywne wyniki tego badania są ważne, ponieważ jednoznacz-

nie wykazano, że wystąpienie ostrej niewydolności prawokomorowej w populacji pacjentów poddawanych operacji kardiologicznej wiąże się z istotnie gorszym rokowaniem. Dlatego też metody, które mogłyby zapobiegać temu powikłaniu, wymagają przeprowadzenia dalszych badań.

Sildenafil jest podawanym doustnie selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5, który wywiera działanie naczyniorozkurczowe i antyproliferacyjne na komórki mięśni gładkich, głównie poprzez wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego GMP (guanozynomonofosforanu). Wykazano skuteczność tego leku u pacjentów z PAH (idiopatycznym lub związanym z chorobą tkanki łącznej bądź skorygowanym wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym) [5]. Coraz więcej danych wskazuje jednak na to, że sildenafil może też odgrywać rolę terapeutyczną w PH rozwijającym się w następstwie choroby lewej połowy serca.

Wyniki wstępnych badań obserwacyjnych, w których opisywano korzystny doraźny wpływ sildenafilu na hemodynamikę krążenia płucnego w PVH, skłoniły kilka grup badaczy do oceny efektów dłuższej trwającego leczenia w różnych grupach pacjentów. Lewis i wsp. [6] przeanalizowali wyniki terapii u 34 pacjentów z objawową dysfunkcją skurczową lewej komory i współistniejącym PH, których losowo włączono do grupy stosującej sildenafil lub placebo. W badaniu uczestniczyli głównie mężczyźni (88%) z niewydolnością serca w II–IV klasie czynnościowej według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*). Dawki w grupie leczonej sildenafilem wynosiły 25–75 mg 3 razy dziennie. Po 12 tygodniach leczenia w grupie stosującej sildenafil wykazano poprawę pod względem kilku parametrów hemodynamicznych, w tym zmianę maksymalnego zużycia tlenu, PVR oraz pojemności minutowej w czasie wysiłku, w porównaniu z początkiem obserwacji. Frakcja wyrzutowa prawej komory zwiększyła się w grupie leczonej zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku, natomiast nie zaobserwowano takich zmian w grupie przyjmującej placebo. Leczenie sildenafilem wiązało się również z wydłużeniem dystansu 6-minutowego marszu (o 29 m w porównaniu z placebo; $p = 0,047$). Istotny jest fakt, że leczenie było dobrze tolerowane, a jego korzystne efekty uzyskano bez niekorzystnego wpływu na PCWP, średnie ciśnienie tętnicze w krążeniu systemowym lub częstość rytmu serca.

Poprawa wydolności fizycznej po 12 tygodniach skorygowana względem grupy placebo była dość niewielka, ale podobna do obserwowanej w badaniu SUPER [5] (+ 45 m w czasie stosowania dawki 20 mg). Stwierdzono natomiast istotne statystycznie

zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca, odwrotnie niż w przypadku wyników stosowania epoprostenolu uzyskanych w takiej sytuacji [2]. Warto podkreślić, że dawki (i zapewne preparat leku) wykorzystywane w jednoośrodkowym wstępnym badaniu, które przeprowadzili Lewis i wsp. [5], różniły się od dawek stosowanych w międzynarodowym badaniu dotyczącym PAH. Osoby z grupy aktywnego leczenia otrzymywały w momencie zakończenia badania dawkę wynoszącą średnio 49 mg sildenafilu 3 razy dziennie. Choć obecnie zarejestrowana dawka tego preparatu w leczeniu PAH wynosi 20 mg 3 razy dziennie, wyrażano pogląd, że większe dawki mogą przynosić dodatkowe korzyści, zwłaszcza w przypadku dłuższego czasu terapii. Dotychczas nie wiadomo, czy to samo odnosi się również do pacjentów z PH spowodowanym chorobą lewej połowy serca.

Przedmiotem niedawno przeprowadzonego badania była również rola sildenafilu w sytuacji ortotopowej transplantacji serca (OHT, *orthotopic heart transplantation*). Uzasadnieniem tego nowego kierunku leczenia są dane podkreślające znaczenie PH (zwykle definiowanego jako $PVR > 2,5$ j. Wooda i/lub $TPG > 12$ mm Hg u pacjentów będących kandydatami do OHT) jako niezależnego czynnika ryzyka niepomyślnego rokowania. Pacjentów z PH, które nie jest odwracalne za pomocą konwencjonalnych leków naczyniorozkurczowych lub nitroprusydku sodu, na ogół uważa się za niekwalifikujących się do przeszczepienia serca. Atrakcyjną koncepcją w tej populacji chorych jest zatem stosowanie leków wybiórczo modyfikujących podwyższone mPAP, które nie odpowiada na konwencjonalne leczenie preparatami rozszerzającymi naczynia.

Zakliczyński i wsp. [7] ostatnio przedstawił wyniki uzyskane w grupie potencjalnych kandydatów do transplantacji serca, których leczono sildenafilem. Oceniano 6 mężczyzn w wieku 47–61 lat. Na początku obserwacji mPAP wynosiło 32 mm Hg (zakres 24–48), PVR — 4,5 j. Wooda (zakres 3,1–5,6), a TPG — 17 mm Hg (zakres 14–19). Po zastosowaniu sildenafilu w dawce 50 mg 2 razy dziennie u 5 pacjentów nastąpiło istotne zmniejszenie PVR i TPG, bez spadku ciśnienia tętniczego w krążeniu systemowym (tylko u 2 osób wykazano zmniejszenie tych parametrów podczas wlewu nitroprusydku). Ze względu na wykazaną poprawę parametrów hemodynamicznych chorzy ci zostali następnie zakwalifikowani do przeszczepienia serca.

Wyniki tej wstępnej analizy są interesujące, ale należy je interpretować ostrożnie. Ze względu na małą liczbę pacjentów prawdopodobnie była to bardzo wyselekcjonowana grupa. Nie do końca wyjaśniono, czy udokumentowana poprawa mierzonych

parametrów hemodynamicznych prowadzi do lepszych wyników leczenia po operacji, ponieważ do chwili zakończenia badania u żadnego pacjenta nie przeprowadzono jeszcze transplantacji. Również czas trwania leczenia przed ponowną oceną hemodynamiki krążenia płucnego, który przyjęto w tym badaniu, wybrano nieco arbitralnie. Nie wiadomo, czy można oczekiwać dalszej poprawy w przypadku dłuższego okresu lub dodatkowych sposobów leczenia, ale kwestia ta wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań. Chociaż w odpowiedzi na podawanie sildenafilu obserwowano poprawę TPG i PVR, warto zauważyć, że mPAP i PCWP w rzeczywistości uległy zwiększeniu. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest niejasne, a więc także to zagadnienie wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Oceniano również rolę sildenafilu w okresie okołoperacyjnym. Maruszewski i wsp. [8] przeanalizowali wyniki uzyskane u 6 pacjentów z rozpoznaną kardiomiopatią i współistniejącym PH, leczonych sildenafilem w czasie przeszczepienia serca. Koncepcja tego badania jest interesująca, ponieważ takich chorych zwykle uważa się za nieodpowiednich kandydatów do transplantacji. W tym badaniu sildenafil zaczynano podawać bezpośrednio przed rozpoczęciem znieczulenia do OHT, a następnie kontynuowano podawanie leku w okresie pooperacyjnym. W razie potrzeby, jako dodatkowe środki w celu opanowania PH, stosowano wziewnie tlenek azotu i dożylnie milrinon. Korzystne wyniki opisano u 4 spośród 6 pacjentów leczonych zgodnie z przyjętym protokołem podawania sildenafilu. Jeden pacjent zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej, a u drugiego chorego wystąpił duży udar mózgu. Uzyskane wyniki dowodzą, że analizowane leczenie wiązało się z poprawą parametrów hemodynamicznych u pacjentów poddanych OHT. Frakcja wyrzutowa była nieistotnie mniejsza u 6 pacjentów z PH otrzymujących sildenafil niż w dobranej grupie 19 pacjentów poddanych transplantacji z powodu niewydolności lewokomorowej, bez wklajającego ją PH.

Obserwacje przedstawione w niniejszej pracy należy interpretować ostrożnie. Przede wszystkim nie stosowano grupy kontrolnej z PH, trudno jest zatem ustalić, czy sildenafil przynosi korzyści w porównaniu ze standardowymi metodami leczenia naczyniorozkurczowego stosowanego w przypadku PH w populacji pacjentów poddawanych przeszczepieniu serca. Nie jest również oczywiste, w jaki sposób należy przerywać leczenie sildenafilem, jeżeli byłaby to skuteczna strategia postępowania. Powszechnie przyjmuje się, że taką terapię należy podejmować ostrożnie, ze względu na możliwość ponownego nasilenia PH po zaprzestaniu leczenia.

Chociaż krótkoterminowe wyniki były korzystne u 2/3 pacjentów, nie uzyskano danych z długoterminowej obserwacji tych chorych. Ponadto u 2 spośród 6 pacjentów wyniki leczenia były niepomyślne. Nie wiadomo, jaki był związek między analizowanym leczeniem i obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi, co podkreśla potrzebę uzyskania dodatkowych danych na temat bezpieczeństwa takiej terapii. Można również spekulować, że wprowadzenie sildenafilu wcześniej niż w przedstawionym badaniu mogłoby przyczynić się do jeszcze większej poprawy waskulopatii płucnej.

Kilka ważnych kwestii związanych ze stosowaniem swoistych metod leczenia PAH, w sytuacji PH wikłającego dysfunkcję lewej komory, wymaga więc jeszcze wyjaśnienia. Efekty terapii w różnych podgrupach pacjentów z PVH mogą nie być podobne, analogicznie do różnic obserwowanych między podgrupami chorych z PAH w dotychczas przeprowadzonych próbach klinicznych. Ważną kwestią, którą trzeba rozważyć, jest sposób projektowania potencjalnych prób klinicznych dotyczących stosowania leczenia ukierunkowanego na PAH w populacjach z niewydolnością serca, zwłaszcza uwzględniając wiele dostępnych danych na temat umieralności odnoszących się do obecnie zarejestrowanych metod leczenia niewydolności serca. Ze względu na dużą częstość występowania niewydolności lewokomorowej na całym świecie żyje wielu pacjentów, których można rekrutować do prospektywnych prób klinicznych. Natomiast w piśmiennictwie na temat PAH takich informacji jest niewiele, ponieważ liczba chorych, którzy mogą być włączani do randomizowanych badań, jest znacznie mniejsza.

Można zaobserwować coraz większą tendencję do stosowania w terapii PAH skojarzenia leków o różnych mechanizmach działania, ze względu na potencjalne zalety wykorzystywania odmiennych metod leczenia, które wpływają na cały zakres celów molekularnych [9]. Terapia skojarzona odgrywa uznaną rolę jako standard postępowania w leczeniu kardiomiopatii. Można sądzić, że podejście obejmujące połączenie metod leczenia swoistych dla PAH oraz niewydolności lewokomorowej ostatecznie może przynieść korzyści terapeutyczne w PH rozwijającym się wskutek zwiększonego PCWP. Nawet jednak jeżeli któreś z leków stosowanych swoiście w leczeniu PAH okażą się korzystne w sytuacji niewydolności serca, dalszej oceny będzie wymagał również właściwy moment ich dołączenia do leczenia, które, jak można przewidywać, będzie ponadto obejmowało podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny i lektów beta-adrenolitycznych.

Chociaż wyniki omówionych wcześniej badań są zachęcające, dotychczas nie przeprowadzono

żadnych dużych randomizowanych prób, w których oceniano by leczenie swoiste dla PAH w populacjach pacjentów z PH wikłającym jawną dysfunkcję lewej komory. Zasadnicze znaczenie ma dokładne określenie profilu bezpieczeństwa tych nowych metod leczenia w tej populacji chorych. Pozostaje niejasne, które — jeżeli w ogóle jakiegokolwiek — preparaty zarejestrowane obecnie do leczenia PAH okażą się warte dołączenia do środków terapeutycznych już stosowanych w terapii chorób lewej połowy serca. Aby to rozstrzygnąć, trzeba uzyskać dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności pochodzące z długoterminowej obserwacji. Mimo to znaczne obciążenie wynikające z występowania PVH w populacji z niewydolnością serca sprawia, że dalsze badania nad tą jednostką kliniczną są jednym z priorytetów przyszłości.

Oświadczenie

Autorzy artykułu oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

1. Ghio S., Gavazzi A., Campana C. i wsp. 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: 183–188.
2. Califf R.M., Adams K.F., McKenna W.J. i wsp. 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.
3. Sablotzki A., Czeslick E., Schubert S. i wsp. Iloprost improves hemodynamics in patients with severe chronic cardiac failure and secondary pulmonary hypertension. *Can. J. Anaesth.* 2002; 49: 1076–1080.
4. Rex S., Schaelte G., Metzelder S. i wsp. Inhaled iloprost to control pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: A prospective, randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52: 65–72.
5. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A. i wsp. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2148–2157.
6. Lewis G.D., Shah R., Shahzad K. i wsp. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116: 1555–1562.
7. Zakliczyński M., Maruszewski M., Pyka L. i wsp. Effectiveness and safety of treatment with sildenafil for secondary pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Transplant. Proc.* 2007; 39: 2856–2858.
8. Maruszewski M., Zakliczyński M., Przybylski R., Kucewicz-Czech E., Zembala M. Use of sildenafil in heart transplant recipients with pulmonary hypertension may prevent right heart failure. *Transplant. Proc.* 2007; 39: 2850–2852.
9. O'Callaghan D., Gaine S.P. Combination therapy and new types of agents for pulmonary arterial hypertension. *Clin. Chest Med.* 2007; 28: 169–185.