

Nadciśnienie płucne w przebiegu niewydolności lewej komory

STRESZCZENIE

Nadciśnienie płucne jest stanem klinicznym często towarzyszącym niewydolności lewokomorowej serca. W zależności od uzyskanych pomiarów ciśnień w tętnicy płucnej oraz ciśnienia kąta zaklinowania należy wyróżnić trzy podtypy tej jednostki chorobowej — przedwłośniczkowy, pozawłośniczkowy oraz mieszany. Zjawiskiem napędzającym patomechanizm jest bierne cofanie się podniesionych ciśnień napelniania lewej komory do lewego przedsionka oraz naczyń płucnych. W zależności od stopnia zaawansowania zaburzenia u pacjentów można obserwować przebudowę naczyń płucnych oraz zaburzenia w funkcji prawej komory. Pojawienie się tych powikłań znacznie pogarsza rokowanie chorych i wiąże się z częstszą hospitalizacją oraz wyższą śmiertelnością. Prawidłowe rozpoznanie choroby jest kluczowe i powinno opierać się głównie na zebranych wywiadzie, obrazie klinicznym oraz badaniach nieinwazyjnych, jednak w niektórych przypadkach może być wskazane wykonanie zabiegów inwazyjnych w celu potwierdzenia diagnozy. Pomimo kilku badań klinicznych, do tej pory nie pojawiły się żadne zalecenia dotyczące specyficznej farmakoterapii, a jedyne metody leczenia pozostają interwencje chirurgiczne, kontrola stanu nawodnienia i leczenie chorób towarzyszących. W tej pracy dokonano przeglądu aktualnych wytycznych oraz proponowanych strategii w zakresie klasyfikacji, mechanizmu, procesu diagnostycznego i możliwości terapeutycznych nadciśnienia płucnego w przebiegu niewydolności lewego serca.

Słowa kluczowe: nadciśnienie płucne, lewokomorowa niewydolność serca

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (5): 10–16

ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) is clinical condition often associated with left ventricular heart failure. Based on the pulmonary arterial pressure and pulmonary arterial wedge pressure we can distinguish 3 subtypes: precapillary, postcapillary and mixed PH. Pathomechanism is derived mainly by passive backward transmission of left ventricular filling pressures to left atrium and pulmonary circulation. In more advanced stage of the disease we can observe vascular remodeling and alterations in right heart function, which usually is associated with worse clinical outcome, increased hospitalization rate and higher mortality among patients. Correct diagnosis is essential and should be based on medical history, clinical evaluation and non-invasive testing. Sometimes invasive tools may be indicated to confirm the diagnosis. Despite some clinical trials there is no targeted therapy for PH-LHD approved and surgical interventions, fluid intake monitoring and concomitant disorders treatment remains the only therapeutic option.

Here, we review current guidelines and novel strategies for classification, mechanism, diagnostic procedure and treatment options in PH-LHD

Key words: pulmonary hypertension, left ventricular heart failure

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (5): 10–16

Weronika Malinkiewicz¹,
Agnieszka Pawlak^{1, 2}

¹Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

²Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior, Department of Invasive Cardiology, Warsaw, Poland

Wstęp

Nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*) jest jednostką chorobową pojawiającą się głównie w przebiegu chorób układu oddechowego oraz układu krążenia. Obecnie uważa się, że najczęstszą przyczyną wzrostu ciśnień w naczyniach płucnych są zaburzenia funkcji lewego serca. Liczba chorych z niewydolnością serca wciąż rośnie, zwiększając w sposób zasadniczy populację chorych z nadciśnieniem płucnym. Grupa ta jest szczególnie ze względu na bardzo ograniczone możliwości terapeutyczne i niekorzystne rokowanie.

Klasyfikacja i epidemiologia

Klasyfikacja uwzględniająca pierwotną przyczynę powstania PH obejmuje pięć grup: tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1) choroba zarostowa żył płucnych i hemoangiomasoza włóścińców płucnych (grupa 1'), nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca (grupa 2), nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji (grupa 3), przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (grupa 4) oraz nadciśnienie płucne spowodowane nieznanym mechanizmem wieloczynnikowym (grupa 5) [1].

Z kolei grupa druga została dalej podzielona na nadciśnienie płucne związane z zaburzeniami funkcji skurczowej lewej komory (2.1), rozkurczowej (2.2), chorobami zastawek (2.3) oraz wrodzonymi/nabytymi zaburzeniami drogi odpływu/napływu lewej komory oraz kardiomiopatiami wrodzonymi [1].

Nadciśnienie płucne jest jednostką chorobową dotykającą 4,5–12,3/100 000 osób w Stanach Zjednoczonych oraz 97/10 000 000 osób w Wielkiej Brytanii. Mimo trudności w zbieraniu danych epidemiologicznych, uważa się, że grupa druga jest najpowszechniej występującym typem PH [1]. W zależności od wybranej metody diagnostycznej w prowadzonych badaniach nadciśnienie płucne stwierdza się u około 60–70% pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, u 50–80% osób z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, u 30–50% pacjentów z niedomykalnością zastawki mitralnej oraz stenozą aortalną (do 65% pacjentów z objawową stenozą rozwija nadciśnienie płucne) [2].

Definicja

Nadciśnienie płucne definiowane jest jako wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) \geq 25 mm Hg (mierzonego w spoczynku przez cewnikowanie prawego serca). Na podstawie wartości ciśnienia kąta zaklinowania tętnicy płucnej (PAWP) rozróżnia się dalej nadciśnienie przedwłóścińcowe (PAWP < 15 mm Hg) i pozawłóścińcowe (PAWP > 15 mm Hg). Grupa druga należy do kategorii nadciśnienia pozawłóścińcowego (przyczyna wzrostu

ciśnienia w płucach znajduje się za naczyniami włosowatymi) i może przybierać formę izolowanego nadciśnienia pozawłóścińcowego (określanego też jako bierne) lub mieszanego przedwłóścińcowo-pozawłóścińcowego (określanego także jako reaktywne). W nadciśnieniu izolowanym nie stwierdza się zmian w naczyniach płucnych, a wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej wynika wyłącznie z biernego cofania się podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory. Powoduje to równomierne podniesienie wartości mPAP oraz PAWP oraz utrzymania wartości DPG (dPAP-PAWP) < 7 mm Hg, TPG (mPAP-PAWP) \leq 12 mm Hg i PVR \leq 3WU. Postać reaktywna cechuje się obecnością zmian w naczyniach płucnych i nieproporcjonalnie dużym wzrostem mPAP w stosunku do umiarkowanego wzrostu PAWP, co powoduje podniesienie wartości DPG > 7 mm Hg, TPG > 12 mm Hg i PVR > 3WU [2, 3].

Patomechanizm

Nadciśnienie płucne obserwowane jest często w przebiegu chorób lewego serca i uznawane jest raczej za objaw choroby podstawowej ściśle związany z jej zaawansowaniem [3]. Niezależnie od pierwotnej przyczyny choroby zdarzeniem inicjującym cały proces jest wzrost ciśnień w lewym przedsionku i bierne cofanie się ich do naczyń płucnych. Sytuacja taka może wystąpić w przebiegu asymptomatycznej niedomykalności mitralnej, przy której zachowana jest funkcja lewej komory, a wzrost sPAP wynika z przeciążenia objętościowego lewego przedsionka i w przypadku długotrwałej choroby z powstających zmian w jego kształcie i kurczliwości [4]. Częściej jednak PH związane jest z niewydolnością serca (HF_rEF, *heart failure with reduced ejection fraction*; HF_pEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) i podniesieniem ciśnień napełniania lewej komory wynikającym z zaburzenia funkcji skurczowej lub rozkurczowej. Zwiększone obciążenie lewej komory prowadzi do jej przebudowy, a także może powodować upośledzenie pracy zastawki mitralnej, niedomykalność i pojawienie się fali zwrotnej do lewego przedsionka. W obu rodzajach niewydolności serca stwierdza się powiększenie rozmiarów lewego przedsionka i upośledzenie jego funkcji. HF_rEF związane jest z silnym przerostem ekscentrycznym i zmniejszeniem kurczliwości, podczas gdy HF_pEF charakteryzuje się wysokim wzrostem ciśnienia w przedsionku oraz zwiększeniem sztywności jego ścian przy jednoczesnym braku powiększenia rozmiarów lewej komory [5]. Ponadto oba typy niewydolności wykazały związek z rozwojem choroby naczyń płucnych i prawokomorowej niewydolności serca, a co za tym idzie ze zwiększoną śmiertelnością wśród pacjentów [6].

U części chorych opisane powyżej zaburzenia w krążeniu mogą spowodować zmiany biologicz-

ne w naczyniach płucnych polegające głównie na wazokonstrykcji i przebudowie naczyń tętniczych. Podniesione ciśnienie w tętnicy płucnej napędzane jest wtedy nie tylko ściśle hemodynamicznym czynnikiem, ale także zmniejszającą się pojemnością naczyń płucnych oraz zwiększającym się oporem. Na tym etapie choroby mówi się o mieszanym nadciśnieniu płucnym (przedwłośniczkowo-pozawłośniczkowym). Postać ta jest także nazywana reaktywnym lub nieproporcjonalnym PH, z uwagi na nieproporcjonalnie wysoki wzrost PAP przy braku dalszego wzrostu PAWP. Powstająca różnica między wartościami tych dwóch wskaźników powoduje podniesienie wartości DPG oraz TPG powyżej normy ($DPG > 7$ mm Hg, $TPG > 12$ mm Hg) [2, 7].

Przebudowa naczyń

Wpływ podniesionego ciśnienia w krążeniu płucnym może przynosić różnorodne efekty w zależności od czasu utrzymywania się zmiany. Nagłe, ostre wzrosty ciśnienia prowadzą do uszkodzeń mechanicznych błony pęcherzykowo-włośniczkowej (*stress failure*), a tym samym powodują wyciek erytrocytów i białek krwi pomiędzy warstwy błony, co przyczynia się do powstania odwracalnego obrzęku płuc [2, 8]. W niektórych przypadkach u ludzi proces ten jest fizjologiczny i nie powoduje stałych zmian. Jednak przy długotrwałych, powtarzających się cyklach uszkodzeń błony dochodzi do aktywacji i proliferacji miofibroblastów, odkładania się nadmiarowej ilości macierzy pozakomórkowej (głównie kolagenu) i nieodwracalnego pogrubienia ścian pęcherzyków płucnych [8–10]. Ponadto w przebiegu niewydolności serca miofibroblasty aktywowane są dodatkowo przez neurohormonalne czynniki wydzielane w odpowiedzi na zmniejszenie rzutu serca (angiotensyna II, aldosteron, endotelina-1) [10]. Mechanizm ten, mający na celu ochronę pęcherzyków płucnych przed dalszymi uszkodzeniami wynikającymi z nadciśnienia płucnego, może przekształcić się w restrykcyjną chorobę płuc, powodując zaburzenia wymiany gazowej i zmniejszenie tolerancji wysiłku [10].

Przewlekłe narażenie krążenia płucnego na wysokie ciśnienia skutkuje zaburzeniem funkcji endotelium obejmującym zmniejszenie produkcji i odpowiedzi na NO oraz wzrost syntezy endoteliny i regulację w górę receptorów ETa. Objawia się to przede wszystkim zaburzeniami w relaksacji mięśni gładkich i poszerzaniu naczyń płucnych, wzmożoną wazokonstrykcją oraz przerostem warstwy mięśniowej tętnic obserwowanym u praktycznie wszystkich pacjentów z niewydolnością serca [11, 12].

Niewydolność prawokomorowa w przebiegu PH-LHD

W niektórych przypadkach nadciśnienie w przebiegu chorób serca początkowo dotyczące tylko lewej jego strony może spowodować także dysfunkcję prawej komory i zmianę tak zwanego fenotypu lewokomorowego na fenotyp prawokomorowy, gdzie siłą napędzającą dalszy postęp choroby staje się niewydolność prawokomorowa serca. Nie jest do końca wiadome, co sprawia, że niektórzy pacjenci rozwiną zaburzenia prawego serca w przebiegu nadciśnienia płucnego, jednak podejrzewa się, że główną rolę mogą odgrywać genetyczne predyspozycje do chorób naczyń płucnych, choroby współwystępujące oraz czas trwania zmian [3]. Czynnikiem ryzyka jest płeć męska, migotanie przedsionków, choroba wieńcowa, niskie ciśnienie obwodowe, wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej oraz niska frakcja wyrzutowa lewej komory [5]. W zdrowym organizmie lewa komora odpowiada za utrzymanie prawidłowego krążenia obwodowego i jest w stanie zapewnić przepływ krwi nawet przy niedziałającej sprawnie prawej komorze. W przypadku jej zaburzeń skurczowych lub rozkurczowych za prawidłowy rzut serca staje się odpowiedzialna prawa komora, a pogorszenie jej funkcji jest ściśle związane z zastojem żylnym na obwodzie, upośledzeniem funkcji nerek, puchliną brzuszną oraz pogorszeniem się stanu osób z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową [5, 9]. Należy pamiętać, że w warunkach fizjologicznych prawa komora jest odpowiedzialna za pompowanie krwi do układu wysokopojemnościowego i niskociśnieniowego, dlatego też jest ona dobrze przystosowana do wzrostu objętości, ale bardzo wrażliwa na wzrost ciśnienia końcoworozkurczowego [9]. W przypadku nagłego wzrostu ciśnienia w krążeniu płucnym, jakie przykładowo mają miejsce w zatorowości płucnej, może prowadzić to do zgonu pacjenta, gdyż prawa komora nie jest w stanie wygenerować odpowiedniego ciśnienia. W przypadku nadciśnienia płucnego zmiany następują powoli, co pozwala prawej komorze stopniowo przystosowywać się do podwyższonego oporu płucnego [9]. W odpowiedzi na wzrost ciśnienia końcoworozkurczowego następuje jej przerost koncentryczny, co przez parę lat umożliwia utrzymanie rzutu serca w granicach normy. Niestety przy dalszym postępie choroby mechanizm ten staje się zawodny i zaczyna rozwijać się niewydolność prawokomorowa serca [9]. Prawa komora poszerza się i zmienia kształt, co często prowadzi do przesunięcia w lewo przegrody międzykomorowej i dalszego upośledzenia funkcji lewej komory oraz do poszerzenia pierścienia zastawki trójdzielnej, jej niedomykalności i zwiększenia rozmiarów prawego przedsionka [8]. Badania prowadzone przez Mohammed i wsp. [13] dotyczące pacjentów z HFpEF wykazały, że zaburzenia skurczowe prawej komory wiążą się z częstszym występowaniem jej powiększenia,

niedomykalności trójdzielnej, zmniejszoną wartością TAPSE (*tricuspid annulus plane systolic excursion*) oraz podwyższoną wartością PASP (pulmonary artery systolic pressure). Pacjenci ci charakteryzowali się także zmniejszonym ciśnieniem obwodowym przy zachowanym oporze, pogorszoną funkcją rozkurczową prawej komory, zmniejszonym rzutem serca i frakcją wyrzutową lewej komory. W innych badaniach Melenovsky i wsp. [5] stwierdzili występowanie cięższych chorób naczyń płucnych, z podwyższonym ciśnieniem napełniania prawej komory oraz zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory u pacjentów, którzy rozwinęli dysfunkcję skurczową prawej komory w przebiegu HFpEF, w porównaniu do pacjentów bez zaburzeń funkcji prawej komory. Ponadto w pierwszej grupie częściej obserwowano znaczne zmniejszenie frakcji wyrzutowej prawego przedsionka, powiększenie prawej komory, zwiększenie jej sztywności oraz niedomykalność zastawki trójdzielnej i mitralnej.

Według pracy Puwanant i wsp. [14] częstość występowania zaburzeń funkcji prawej komory jest różna w zależności od typu niewydolności serca i mieści się w przedziale 33–50% dla HFpEF i 63–76% dla HFrEF. Ich przebieg jest łagodniejszy w przypadku HFpEF i pogarsza się wraz z pogorszeniem funkcji lewej komory. Autorzy uważają, że za większość przypadków niewydolności prawej komory przy HFpEF odpowiedzialne jest nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca, natomiast przy HFrEF należy brać pod uwagę także pierwotne zaburzenia prawej komory spowodowane incydentami wieńcowymi lub kardiomiopatią.

Przewlekła niewydolność prawej komory może skutkować zaburzeniami w przekąźnictwie neurohormonalnym, co przekłada się na upośledzenie funkcji wielu organów. Wzrost ciśnienia w żyłę główną górną może hamować drenaż limfatyczny z płuc, powodując wysięk oraz osłabienie wymiany gazowej, natomiast wzrost ciśnienia w żyłę główną dolną zakłóca pracę nerek, powoduje cholestazę oraz upośledza wchłanianie substancji odżywczych z jelit [9]. Zaobserwowanie zmian w funkcji prawej komory uznane jest za ważny czynnik prognostyczny w obu typach niewydolności serca i wiąże się z wyższą śmiertelnością wśród pacjentów, pogorszeniem tolerancji wysiłku oraz częstszą hospitalizacją [5, 14].

Rozpoznanie

Prawidłowe zdiagnozowanie nadciśnienia płucnego w przebiegu chorób lewego serca bywa trudne, gdyż postać reaktywna choroby często przypomina tętnicze nadciśnienie płucne. Jest to jednak kwestia kluczowa dla dalszego postępowania, gdyż strategie terapeutyczne znacząco różnią się od siebie, a niewłaściwa kwalifikacja zaburzeń i nieadekwatne

zastosowanie leków mogą pogorszyć przebieg istniejącej choroby [8].

Prawidłowa procedura diagnostyczna powinna opierać się przede wszystkim na zebraniu wywiadu i badaniach nieinwazyjnych, takich jak elektrokardiografia, rentgen klatki piersiowej, Echo serca, badania czynnościowe układu oddechowego i tomografia komputerowa. Badania inwazyjne, w tym cewnikowanie prawego serca, wykonywane jest, aby potwierdzić diagnozę [3].

Nadciśnienie płucne spowodowane niewydolnością serca należy podejrzewać u pacjentów starszych, otyłych, ze współwystępującym nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, migotaniem przedsionków, cukrzycą lub zespołem metabolicznym [8, 15]. Cechy kliniczne nadciśnienia płucnego obejmują duszność (główny objaw HFpEF), męczliwość (główny objaw HFrEF), bóle dławicowe i omdlenia, zwykle zaostrzające się podczas wysiłku. Mogą także pojawić się takie objawy, jak suchy kaszel, krwioplucie, chrypka i dławica piersiowa związane z powikłaniami rozwijającą się choroby [3]. Wraz z pogarszającą się funkcją prawej komory pacjent zgłasza częste obrzęki kończyn dolnych oraz puchlinę brzuszną. Z kolei najbardziej charakterystycznymi objawami niewydolności lewokomorowej są duszność nocna i orthopnoea.

W badaniu przedmiotowym znajduje się przesunięcie uderzenia koniuszkowego, zaostrzony drugi ton serca lub obecność trzeciego tonu oraz szmery niedomykalności trójdzielnej i płucnej, a także trzeszczenia nad polami płucnymi oraz hepatomegalię [3, 16]. W zapisie EKG na grupę drugą wskazują oznaki hipertrofii lewej komory, powiększenia lewego przedsionka, przesunięcie osi serca w lewo oraz migotanie przedsionków. Wykonany RTG klatki piersiowej najczęściej ukazuje wysięk opłucnowy oraz zastój w płucach. Należy jednak pamiętać, że chociaż zmiany w badaniu EKG oraz RTG mogą potwierdzać diagnozę PH-LHD (*pulmonary hypertension-left heart disease*) ich brak nie jest podstawą do wykluczenia przyczyn sercowych [3, 7]. Jednym z najważniejszych badań w rozpoznawaniu PH-LHD jest echokardiografia. Do potwierdzenia nadciśnienia płucnego należy oszacować PAP przez ocenę maksymalnego gradientu fali zwrotnej trójdzielnej oraz ciśnienie w prawym przedsionku na podstawie szerokości żyły głównej dolnej. Choroby lewego serca mogą być podejrzewane jako przyczyna choroby w przypadku stwierdzenia obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory < 50% (HFrEF) lub występowania wad zastawkowych. Jeśli nie obserwuje się wyżej wymienionych zaburzeń należy ocenić funkcję rozkurczową lewej komory, pod kątem niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Spadek prędkości przepływu przez zastawkę mitralną, wzrost indeksu masy lewej komory lub indeksu wielkości

lewego przedsionka i nieprawidłowości w doplerze tkankowym miokardium wskazują na zaburzenia relaksacji i zwiększenie sztywności mięśnia lewej komory, ale do potwierdzenia diagnozy niezbędne są badania inwazyjne [16].

Po ocenie klinicznej i badaniach nieinwazyjnych należy sformułować diagnozę wstępną. Jeśli PH jest łagodne a przeprowadzone badania wyraźnie wskazują na chorobę serca, można zakończyć proces diagnostyczny i rozpocząć leczenie. Jeśli istnieją wątpliwości, co do pierwotnej przyczyny nadciśnienia, PH jest ciężkie lub rozważane jest przeszczepienie narządów, wskazane jest wykonanie cewnikowania prawego serca.

Ze względu na trudność wykonania badania i duży wpływ sposobu jego przeprowadzenia na otrzymane wyniki *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Respiratory Society* (ERS) uzgodniło specyficzne wytyczne dotyczące procedury cewnikowania prawego serca. Przede wszystkim wskazane jest odesłanie pacjenta do ośrodka referencyjnego. Wyzerowanie przetwornika pomiaru ciśnienia powinno być wykonane w pozycji leżącej, w połowie klatki piersiowej, co odzwierciedla poziom prawego przedsionka. Podczas cewnikowania może być wskazane pobranie krwi przez końcówkę cewnika i porównanie jej saturacji z saturacją krwi obwodowej (wyniki powinny być jednakowe). Pomiarów hemodynamicznych należy dokonywać pod koniec spokojnego wydechu, lecz w niektórych przypadkach może być wskazane uśrednienie wartości z kilku cykli oddechowych, dotyczy to przede wszystkim pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP), u których występują wahania ciśnień w zależności od fazy cyklu oddechowego [7].

Procedura RHC ma trzy cele: potwierdzenie diagnozy nadciśnienia płucnego przez zmierzenie wartości mPAP (≥ 25 mm Hg); zebranie pozostałych parametrów hemodynamicznych, w tym dPAP, sPAP, CO, RAP, saturacji krwi żyłnej i wyliczenie DPG, TPG, PVR; rozróżnienie nadciśnienia pozawłościczkowego od przedwłościczkowego lub mieszanego na podstawie ciśnienia napełniania lewej komory [PAWP lub LVEDP (*left ventricular end-diastolic pressure*)] oraz PVR [7]. Jest to szczególnie istotne przy rozpoznawaniu nadciśnienia płucnego w przebiegu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową, gdyż obraz echokardiograficzny jest niespecyficzny, a cechy kliniczne i badania nieinwazyjne mogą nasuwać podejrzenie PAH. Wyniki PAWP ≥ 15 mm Hg oraz PVR ≤ 3 potwierdzają czysto sercową przyczynę zaburzeń wynikającą z dysfunkcji rozkurczowej lewej komory (LV, *left ventricular*). W przypadku PAWP ≥ 15 mm Hg oraz PVR ≥ 3 możemy mieć do czynienia z mieszaną chorobą przedwłościczkowo-pozawłościczkową, gdzie podniesienie ciśnień napędza zarówno choroba serca, jak i zmiany w naczyniach płucnych.

Natomiast wartości PAWP pozostające w granicach normy i PVR przekraczające 3 WU wskazują na PAH [17]. Należy jednak pamiętać o tym, że stosowanie diuretyków przed zabiegiem może fałszywie zaniżyć ciśnienia napełniania lewej komory [7], a także o grupie pacjentów ze spoczynkowo prawidłowymi wartościami PAWP, pomimo istniejącego PH-LHD. W takich przypadkach czasem pomiary powtarzało się przy obciążeniu krążenia, najczęściej poprzez wysiłek fizyczny lub wlew płynów (500 ml soli fizjologicznej w przeciągu 5–10 minut), a wyniki PAWP ≥ 18 mm Hg były uznawane jako nieprawidłowa reakcja na zwiększenie objętości krwi krążącej [7]. Jednak zgodnie z obecnymi wytycznymi nie jest to postępowanie zalecane ze względu na brak standaryzacji oraz częste wyniki fałszywie dodatnie [3].

Jeśli otrzymane wyniki badań nieinwazyjnych potwierdzają diagnozę wstępną, można rozpocząć leczenie. Jeśli są one niezgodne, należy rozważyć powtórzenie badań nieinwazyjnych, a parametry hemodynamiczne interpretować w kontekście klinicznym [2].

Leczenie

Leczenie PH-LHD pozostaje jedną z trudniejszych kwestii związanych z tym zagadnieniem, ze względu na bardzo ograniczone możliwości terapeutyczne. W większości prób klinicznych, preparaty rutynowo stosowane w leczeniu PAH, okazują się nie mieć wpływu lub nawet pogarszają przebieg PH-LHD.

Najważniejszym punktem terapii PH-LHD jest leczenie pierwotnej przyczyny nadciśnienia płucnego, czyli chorób serca. Pacjenci z HFrEF wymagają agresywnej terapii niewydolności serca. W przypadku stwierdzonych wad zastawki mitralnej lub aortalnej wskazana może być jej chirurgiczna wymiana lub naprawa [3]. Należy jednak rozróżnić obecność niedomykalności mitralnej jako przyczyny powstania choroby od niewydolności lewej komory z podwyższonym ciśnieniem końcowo-rozkurczowym lewej komory.

Pierwszym krokiem w leczeniu pacjentów z PH-LHD powinno być podanie diuretyków i kontrola stanu nawodnienia.

Mimo braku jednoznacznych dowodów na zmianę sposobu odżywiania się i stylu życia na rozwój nadciśnienia płucnego, pacjenci mogą odnosić korzyści z przestrzegania zaleceń dla osób z niewydolnością serca. Obejmuje to dietę niskosodową, kontrolowane przyjmowanie płynów oraz rehabilitację [18]. Wszystkie czynniki ryzyka chorób serca, a także objawy zespołu metabolicznego powinny być ściśle kontrolowane, a choroby współwystępujące, takie jak POCHP czy bezdech senny — leczone [3].

W razie niewłaściwej odpowiedzi na podawane preparaty, wskazane może być inwazyjne monitorowanie pacjenta [3, 18].

U pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem płucnym (to jest nieodpowiadającym na wazodylatatory ani leki inotropowo dodatnie) korzyści może przynosić interwencja chirurgiczna w postaci wszczepienia urządzenia wspomagającego pracę lewej komory. Badania wykazały znaczący spadek oporu płucnego i polepszenie parametrów hemodynamicznych wśród pacjentów z LVAD. Rozważa się także stosowanie preparatów inotropowo dodatnich i rozszerzających naczynia krwionośne w okresie okołoperacyjnym, jednak do tej pory nie ukazały się żadne zalecenia [18].

U pacjentów z krańcową niewydolnością serca należy rozważyć transplantację, pamiętając jednak o negatywnym wpływie podniesionych wartości TPG i DPG na rezultaty. W takich przypadkach przed planowaną operacją pacjent powinien przejść agresywne leczenie farmakologiczne lub zabieg wszczepienia LVAD w celu korekcji ciśnień [18].

W związku z często występującymi zaburzeniami endotelium rozważa się stosowanie terapii specyficznych dla PAH w leczeniu PH-LHD, jednak na razie jest to niewskazane postępowanie ze względu na niejednoznaczne wyniki prowadzonych badań [3, 8].

Antagoniści receptorów endoteliny

Próby z wykorzystaniem antagonistów receptorów endoteliny, takich jak bosentan czy darusentan, związane są z często występującym wzrostem aktywności endoteliny-1 w niewydolności serca [8]. Endotelina-1 jest silną substancją obkurczającą naczynia krwionośne i tym samym powodującą podniesienie ciśnienia w naczyniach płucnych. Z drugiej strony działa także inotropowo i luzotropowo dodatnio, poprawiając funkcję serca [8].

Próby z wykorzystaniem ERAs nie wykazały żadnej poprawy stanu pacjenta, a czasem okazywały się wręcz szkodliwe. Badanie *Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure* (REACH-1) zostało przedwcześnie zakończone ze względu na znaczne pogorszenie parametrów wątrobowych pacjentów, natomiast badanie *Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure* (ENABLE) wykazało brak wpływu na śmiertelność przy jednoczesnym zwiększeniu częstości hospitalizacji chorych na niewydolność serca [8].

Tlenek azotu

Tlenek azotu podawany w postaci wziewnej szybko wchłania się przez barierę pęcherzykową i powoduje rozkurcz mięśniówki gładkiej naczyń. Udowodniono jego wpływ na obniżenie PAP i PVR u pacjentów po

wszczepieniu LVAD oraz brak wpływu na krążenie systemowe. Podstawową wadą tego typu terapii pozostaje krótki czas połowicznego półtrwania NO i jego potencjalny efekt hipotensyjny. Istnieje także ryzyko nagłego wzrostu wartości PAWP i wystąpienia obrzęku płuc z powodu szybkiego zwiększenia przepływu płucnego przy jednoczesnym upośledzeniu funkcji lewej komory [9].

Inhibitory fosfodiesterazy

Inhibitory fosfodiesterazy, takie jak sildenafil czy milrinon, hamują degradację cGMP, przez co zwiększają efekt działania NO, a także mają działanie antyproliferacyjne [9]. Terapia sildenafilem okazała się zmniejszać ciśnienie w tętnicy płucnej, a także opór płucny, bez znaczącego wpływu na krążenie obwodowe i bez ryzyka wystąpienia obrzęku płuc [9]. U pacjentów z HFpEF sildenafil zwiększał indeks sercowy, poprawiał parametry hemodynamiczne w spoczynku i przy wysiłku, a także zwiększał tolerancję wysiłku [9]. Ponadto podejrzewa się, że może mieć on znaczący wpływ na polepszenie wymiany gazowej [9]. Z kolei milrinon prócz efektu wazodylacji wykazuje silne działanie inotropowo dodatnie. Może być jednak stosowany tylko jako lek paliatywny, ze względu na znaczne zwiększanie śmiertelności wśród pacjentów [18].

Stymulator cykazy guanylowej

Riociguat należy do stymulatorów rozpuszczalnej cykazy guanylowej i pobudza jej działanie niezależnie od NO, co daje efekt przeciwzapalny oraz rozszerza naczynia krwionośne. Mimo że w ostatnich badaniach nie udało się osiągnąć założonych celów (spadek PAP), riociguat spowodował zwiększenie wartości indeksu sercowego, a w konsekwencji obniżenie oporu płucnego. Jednak lek ten wymaga dalszych badań [2].

Podsumowanie

Nadciśnienie płucne jest często występującym objawem chorób lewego serca, w szczególności niewydolności oraz niedomykalności mitralnej. U pacjentów z PH niezwykle ważne jest ustalenie pierwotnej przyczyny występowania podwyższonych ciśnień w naczyniach płucnych. Diagnoza powinna opierać się na zebranych wywiadzie, objawach prezentowanych przez pacjenta oraz badaniach nieinwazyjnych. Czasem w celu potwierdzenia diagnozy zaleca się wykonanie badań inwazyjnych, dzięki którym można także rozróżnić postać pozawłósczkową PH-LHD od postaci mieszanej pozawłósczkowo-przedwłósczkowej. Długotrwałe nieleczone nadciśnienie płucne może prowadzić do nieodwracalnych zmian w naczyniach płucnych, prawym przedsionku i prawej komorze, skutkujących niewydolnością prawej

komory i znacznym pogorszeniem rokowania. Zalecanym postępowaniem w przypadku rozpoznania PH-LHD jest kontrola stanu nawodnienia pacjenta przez stosowanie diuretyków, leczenie choroby podstawowej oraz w krańcowych przypadkach, zabiegi chirurgiczne. Do tej pory nie ukazały się żadne wskazania dotyczące farmakoterapii, z racji tego, iż badania dotyczące leków stosowanych w leczeniu PAH wciąż są prowadzone i przynoszą niejednoznaczne rezultaty.

Piśmiennictwo

1. Simonneau G. i wsp. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl): D34–41.
2. Rosenkranz S. i wsp. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 942–954.
3. Galiè N. i wsp. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016; 69: 177.
4. Magne J., Lancellotti P., Pièrard L.A. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2010; 122: 33–41.
5. Melenovsky V. i wsp. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3452–3462.
6. Melenovsky V., Hwang S.J., Redfield M.M. i wsp. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2015; 8: 295–303.
7. Vachiéry J.L. i wsp. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl.): D100–108.
8. Ramu B., Thenappan T. Evolving concepts of pulmonary hypertension secondary to left heart disease. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2016; 13: 92–102.
9. Guazzi M., Borlaug B.A. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 2012; 126: 975–990.
10. Dupuis J., Guazzi M. Pathophysiology and clinical relevance of pulmonary remodelling in pulmonary hypertension due to left heart diseases. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31: 416–429.
11. Moraes D.L., Colucci W.S., Givertz M.M. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000; 102: 1718–1723.
12. Delgado J.F. i wsp. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2005; 7: 1011–1016.
13. Mohammed S.F. i wsp. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 2014; 130: 2310–2320.
14. Puwanant S. i wsp. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10: 733–737.
15. Thenappan T. i wsp. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2011; 4: 257–265.
16. Paulus W.J. i wsp. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2539–2550.
17. Hoeper M.M. i wsp. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl.): S85–96.
18. Feitell S., Jacob M. New diagnostic and therapeutic strategies for pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2016; 18: 18.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Pawlak
 Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji
 ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
 e-mail: a.pawlak1@wp.pl