HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ SECUNDARĂ BOLII ISCHEMICE CARDIACE

Oxana Priscu – dr. în şt. med.,
IMSP Institutul de Cardiologie
oxapris@gmail.com

Rezumat

În articol a fost prezentă sinteza asupra literaturii consacrate apariţiei hipertensiunii pulmonare (HTP) secundare patologiei cordului stâng. Astfel hipertensiunea pulmonară secundară patologiei cordului stâng este un factor constituţional care poate juca un rol în dezvoltarea HTP în cadrul acestui grup de pacienţi. Prevalenţa HTP la pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică creşte corespunzător clasei funcţionale. Prezenţa hipertensiunii pulmonare secundare bolii ischemice a cordului induce simptome mai severe a patologiei de bază cu scăderea toleranţei la efort fizic, astfel exercitând un impact negativ asupra evoluţiei bolii. Menagementul pacienţilor cu HTP secundară BCI rămâne o problema medicala care are nevoie de o abordare specială bazată pe dovezi.

Cuvinte-cheie: hipertensiune pulmonara, insuficienţă cardiaca cronica

Summary. Pulmonary hypertension secondary to ischemic heart disease

In this article is performed the literature review regarding pulmonary hypertension (PH) secondary left heart pathology. Pulmonary hypertension (PH) secondary left heart pathology is a constitutional factor that may play a role in the development of PAH in this group of patients. The prevalence of PAH in patients with chronic heart failure functional class increases correspondingly. The presence of pulmonary hypertension secondary ischemic heart disease induce more severe symptoms of the underlying pathology with decreased exercise tolerance, thus exerting a negative impact on disease progression. Menagement of patients with PAH secondary left heart pathology remains a medical problem that needs a special approach based on evidence.

Key words: pulmonary hypertension, chronic heart failure

Резюме. Легочная гипертензия вследствии патологии левого желудочка

В статье был проведен обзор литературы о возникновении легочной гипертензии (ЛГ) вследствии патологии левого желудочка. Легочная гипертензия (ЛГ) вследствии патологии левого желудочка является одним из

конституционных факторов, который может играть роль в развитии ЛГ в этой группе пациентов. Частота ЛГ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью возрастает соответственно с функциональным классом сердечной недостаточностью. Наличие легочной гипертензии вторичной по отношению к ишемической болезни сердца вызывают более тяжелые симптомы основной патологии со снижением толерантности к физической нагрузке, тем самым оказывая негативное влияние на прогрессирование заболевания. Тактика лечения пациентов с ЛГ вследствии патологии левого желудочка остается одной из медицинской проблемой, которая требует особого подхода основанного на научных доказательствах.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность

HTP secundară patologiei cordului stâng: este un factor constituţional care poate juca un rol în dezvoltarea HTP în cadruil acestui grup de pacienţi. Prevalenţa HTP la pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică creşte corespunzător clasei funcţională. Mai mult de 60% pacienţi cu disfuncţie sistolică severă a ventriculului stâng (VS) şi 70% pacienţi cu disfuncţie diastolică izolată pot prezenta HTP. HTP poate fi găsită de fapt la toţi pacienţii cu patologie valvulară mitrală severă şi mai mult de 65% la pacienţi cu stenoză valvulară aortică simptomatică (1,2).

Hipertensiunea pulmonară (HTP) secundară boli ischemice cardiace (BIC), apare frecvent ca un "simptom" a afecţiunii de bază (4,5) şi adesea este legată de gradul severităţii bolii. Hipertensiunea pulmonară este cea mai frecventă complicaţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (IC), cu sau fără reducerea fracţiei de ejecţie (FE) (3,4,5). Prezenţa hipertensiunii pulmonare secundare bolii ischemice a cordului induce simptome mai severe a patologiei de bază cu scăderea toleranţei la efort fizic, astfel exercitând un impact negativ asupra evoluţiei bolii (3,4,5). În ultimii 10 ani, HTP-BIC a fost studiată foarte activ în ceea ce priveşte definirea şi diferenţierea diagnosticului (tab. 1).

Diagnosticul diferenţial între HTP pre- şi post-capilară este adesea o provocare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu fracţia de ejecţie preservată (IC-FEp). Comparativ cu hipertensiunea arterială pulmonară (HAP), pacienţii cu HTP-BIC sunt adesea mai în vârstă, de sex feminin, cu antecedente de hipertensiune arterială sistemică (6).

Definiţia hemodinamică actuală a HTP-BIC este o combinaţie dintre media presiunii arteriale pulmonare (mPAP) = 25 mm Hg, presiunea în artera pulmonară (PAP) pană > 15 mmHg şi un debit cardiac normal sau redus (CO) (3). Gradientul de presiune transpulmonar (GTP) (adică, diferenţa între mPAP şi PAP) este frecvent utilizat pentru a distinge PTH ,,pasivă,, (GTP=12 mm Hg) de la PTH "reactivă" (TPG > 12 mm Hg).

HTP secundară patologiei cordului stâng duce la o transmisie retrograda pasivă a presiuni de umplere, determinată în principal de funcţia diastolică a ventriculului stâng (VS) (3,8).

La unii pacienţi, componentele pur mecanice ale congestiei venoasă ar putea declanşa o vasoconstricţie pulmonară, scăderea nivelului oxidului nitric (NO), creşterea expresiei de endotelina, desensibilizarea peptidei natriuretice, vasodilatarea indusă şi la remodelare vasculară (3,5). În cele din urmă, aceste modificări ar putea conduce la boli vasculare pulmonare, cu creşterea postsarcinii ventriculului drept (VD).

Tabelul 1

Definiţii hemodinamice ale hipertensiunii pulmonare determinată prin cateterism cardiac drept*

Definiţie	Caracteristici	Grup(uri) clinice†
Hipertensiune pulmonară (HTP)	PAP medie ≥25 mmHg	Toate
HTP pre-capilară	PAP medie ≥25 mmHg PCB ≤15 mmHg DC normal sau scăzut‡	1 - hipertensiune pulmonară arterială *3* - HTP secundară bolii pulmonare *4* - HTP cronică tromboembolică *5* - HTP prin mecanisme neclare s/sau multifactoriale
HTP post-capilară Pasivă Reactivă (disproporţionată)	PAP medie ≥25 mmHg PCB ≥15 mmHg DC normal sau scăzut‡ GPT ≤12 mmHg GPT ≥12 mmHg	2 - HTP datorată afecţiunilor cordului stâng

DC= debit cardiac; PAP= presiune arterială pulmonară; PCB=presiune capilară blocată; HTP=hipertensiune pulmonară; GPT= gradient presional transpulmonar (PAPmedie- PCBmedie);

**= toate măsurătorile în repaus;*

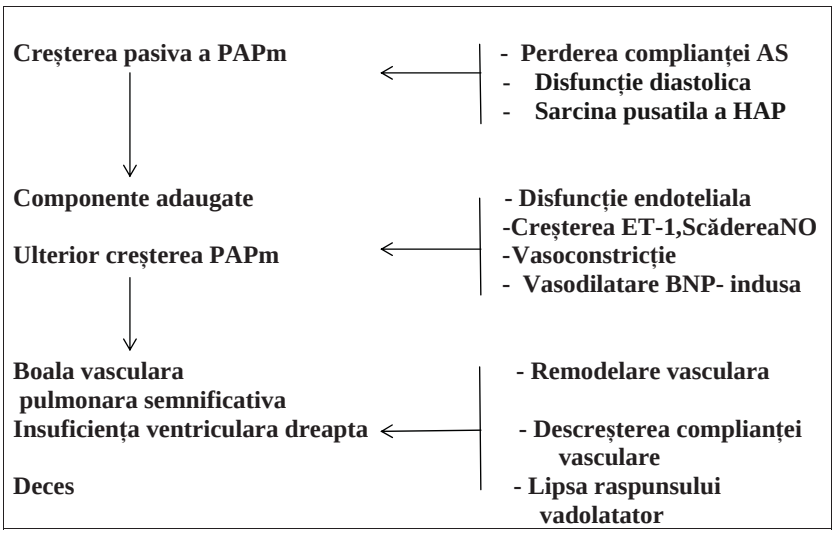

Fig. 1. *Mecanismul HTP secundare bolii cardiace stângi*

Hipertensiunea pulmonară secundară afecţiunilor cordului stâng pote fi cu:

1. Disfuncţie sistolică a VS
2. Disfuncţie diastolică a VS
3. Boală valvulară cardiaca
4. Obstrucţia congenitală sau dobândită a tractului de intrare/ejecţie din inima stângă şi cardiomiopatiile congenitale

5 Stenoza venei pulmonare congenitală sau dobândită

Un mod simplu de a înţelege definiţia hemodinamică a hipertensiunii pulmonare se bazează pe o descriere simplă a potenţialelor prezentări hemodinamice, după cum urmează: 1) o presiune în artera pulmonară (PAP) ridicată, dar fara schimbari semnificative în circulaţia pulmonară (de exemplu, absenţa boli vasculare pulmonare sau a remodelării vasculare (PVD); 2) o PAP ridicată asociată patologiei vasculare pulmonare; 3) o presiune crescută în artera pulmonara anterior dar, între timp normalizată asociata cu persistenţa patologiei vasculare pulmonare. Acestea din urmă pot fi găsite la pacienţii care au fost supuşi diurezei forţate în prezenţa insuficienţei cardiace cu fracţia de ejecţie preservată, fibrilaţie atrială şi boala valvulara corectată (3).

Investigatiile diagnostice utilizate la pacienţii cu HTP secundară bolii ischemice cardiace sunt: electrocardiograma unde găsim hipertrofia de ventricul drept şi semne de suprasulicitare a atriului drept; radiografia toracică prezintă modificări tip dilatare arterială pulmonară ce contrastează cu 'sărăcirea' vascularizaţiei periferice, dilatarea atriului şi ventriculului drept cu progresie treptată în cazurile avansate; Ecocardiografia-Doppler transtoracică (TTE) estimează presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPs) şi furnizează informaţii despre cauza şi consecinţele HTP; testul de mers de 6 minute (TM6M) are valoare predictivă pentru supravieţuirea pacienţilor cu HTP şi se corelează invers proporţional cu clasa funcţională NYHA (3).

Rezistenţa vasculară pulmonară, gradientul transtoracic pulmonar (GTP) şi diferenţa de presiune diastolică (DPD) au avantajul de a fi uşor apreciate cu ajutorul cateterismului cardiac drept (CCD). S-ar putea să nu fie toate potrivite pentru a descrie a componentei precapilare a HTP-BIC. CCD se efectuaza cu scop de diagnostic diferenţial şi aprecierii tacticii de tratament în caz de suspectarea HTP secundară boli ischemice cardiace sau a celei pulmonare.

CCD este recomandată pacienţilor cu HTP secundară patologiei cordului stâng sau patologiei pulmonare în cazul transplantului de organ. O iniţiativă în comun cu Societatea Internaţională pentru inimă şi Transplantul pulmonar ar putea ajuta la stabilirea unei commune nomenclaturi pentru dezvoltarea acestui lucru în contextul specific al Transplantului de inimă. Populaţia este interesată de această iniţiativă deoarece pacienţii cu IC avansată au un risc mult mai mare de a prezenta o HTP pre-capilară. Standardizarea şi relevanţa testării vasoreactivităţii HTP-BIC ar putea fi abordată în contextul noii nomenclaturi. În conformitate cu observaţiile anterioare, acest subiect este de o importanţă critică în contextul transplantului inimii şi a suportului circulator mecanic.

Scopul principal al terapiei HTP-BIS trebuie să fie îmbunătăţirea managementului global al afecţiunii de bază înainte de a lua măsuri specifice pentru a trata HTP. Acesta include tratamentul valvulopatiilor şi terapie agresivă pentru IC cu funcţia redusă a tensiunii arteriale sistolice (9). Unii pacienţi ar putea beneficia, de asemenea, de vasodilatatoare nespecifice cum ar fi nitraţi şi hidralazină, cu toate că elementele de probă a aceastei strategii este limitată (9). În IC severă, op-

timizarea volumului este de o importanță critică și ar putea necesita o monitorizare invazivă (3). În plus, prin implantarea unui dispozitiv de asistare a ventriculului stâng a fost demonstrat că reduce presiunile pulmonare prin descărcare VS (3,10). Concomitent tulburările care conduc la HTP trebuiesc identificate și tratate, inclusiv boli pulmonare obstructive cronice, sindromul apnee de somn, și embolia pulmonară. În schimb, nu există nici o recomandare bazată pe dovezi pentru tratamentul pentru IC-FEp (9).

La pacienții cu HTP secundară patologiei cordului stâng, disfuncția endotelială a fost propusă ca o cauză a HTP și, prin urmare, ca o țintă pentru tratament (14), susținut de prezența crescută a activității de endotelină - 1 (3,11) și afectarea vasodilatării dependentă de NO (3). În plus, efectele directe ale miocardului VS ar putea fi mai importante în HTP-BIC. De exemplu, endotelina 1 are efect pozitiv inotrop miocardic care ar putea fi blocat de antagoniștii receptorilor. În contrast, inhibarea fosfodiesterazei 5 (PDE5) atenuează remodelarea VS și îmbunătățește funcția vasculară, renală, și neuroendocrine (3,12). Rațiunea de a utiliza terapiile HAP în HTP-BIC a fost susținută de studii pe termen scurt utilizând prostanoizi, antagoniști ai receptorilor endotelinei, și inhibitorii PDE5. Cele mai multe dintre aceste studii au raportat în mod constant o îmbunătățire a stării hemodinamice, a simptomelor și capacității de efort (3).

Mai multe studii randomizate controlate au efectuat terapii aprobate HAP (bosentan epoprostenolul) sau cu medicamente care acționează pe o cale implicate în dezvoltarea HTP (darusentan). Rezultatele acestor studii în IC au fost toate negative. Două studii cu epoprostenol și doze mari de bosentan) urmează să fie încheiate înainte de finalizare, din cauza unei tendințe spre o rată mai mare a mortalității sau creșterea efectelor secundare care a fost observată în grupul tratat (3).

Studiul REACH 1 (Cercetări privind Endotelinei Antagonismul în Insuficiența cardiacă cronică) (3) a fost întrerupt din cauza unei rate ridicată de modificări ale testelor funcționale hepatice, probabil din cauza dozei mare de bosentan (500 mg) utilizată în proces. Al doilea studiu nu a demonstrat un beneficiu privind mortalitatea (3).

Inhibitor ai PDE5 - sildenafilul de la 25 la 50 mg a fost demonstrat că reduce RVP (3,13), îmbunătățește variabilele hemodinamice în repaus (3) crește toleranța la efort fizic (3) și îmbunătățește consumul de vârf al oxigenului (VO2) (3). Capacitățile vasodilatatoare a sildenafilului par a fi superioare prostaglandinei E1 (13).

Într-un studiu controlat cu placebo efectuat la pacienți cu FEVS scăzută, sildenafilul a demonstrat o îmbunătățirea stării hemodinamice și a toleranței la efort după 12 săptămâni la o doză de la 25 până la 75 mg (3). O îmbunătățire similară a toleranței la efort fizic au fost obținută la administrarea până la 6 luni a sildenafilului 50 mg de trei ori pe zi (3).

Stimulatorii guanilatciclazei - riociguatul este cunoscut prin efectele sale vasodilatatoare care pot fi asociate cu efecte anti-fibrotice, anti-proliferative și anti-inflamatorii (14). Riociguatul a fost recent dovedit ca îmbunătățește testul 6 MWT la pacienți cu HAP (15) și la cei cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică (16).

Insuficiența cardiacă cu fracția de ejectie preservată (IC-FEp) este o cauză comună a HTP (3,4,5,7) iar aceasta din urmă este asociată cu un prognostic nefavorabil (7). Administrarea pacienților cu IC-FEp a preparatelor vasodilatatoare este asociată cu o reducere a tensiunii arteriale, cu o creștere modestă a CO, și o reducere a VS (17).

Într-un studiu controlat cu placebo, care a fost efectuat la pacienți cu HTP secundară IC-FEp, sildenafilul 50 mg administrat de trei ori pe zi, a crescut toleranța la efort fizic și a îmbunătățit starea hemodinamică după 6 luni, cu efecte benefice de până la 1 an (18).

Menagementul pacienților cu HTP secundară BCI rămâne o problemă medicală care are nevoie de o abordare specială bazată pe dovezi. Credem că definiția revizuită a nomenclaturii va ajuta clinicienii de a identifica mai bine această populație de pacienți care merită o atenție specială.

Bibliografie

1. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. *Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension.* J Am Coll Cardiol 2009; 54(Suppl):S55–S56.

2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. *Guidelines on the management of valvular heart disease* (version 2012). Eur Heart J 2012; 33:2451–2496.

3. Jean-Luc Vachiéry, MD, Yochai Adir, et al. *Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases,* Journal of the American College of Cardiology Vol. 62, No. 25, Suppl D, 2013by the American College of Cardiology Foundation

4. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. *World Health OrganizationPulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary hypertension due to leftheart disease in the adultda summary statement from the PulmonaryHypertension Council of the International Society for Heart and LungTransplantation.* J Heart Lung Transplant 2012;31:913–33.

5. Guazzi M, Borlaug BA. *Pulmonary hypertension due to left heart disease.* Circulation 2012;126:975–90.

6. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, et

al. *Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction.* Circ Heart Fail 2011;4:257–65.

7. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT,Redfield MM. *Pulmonary hypertension in heart failure with preserve ejection fraction: a community-based study.* J Am Coll Cardiol 2009; 53:1119–26.

8. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. *The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease.* Eur Respir J 2013;41:217–23.

9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* Eur Heart J 2012;33:1787–847.

10. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, et al. *Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support.* J Heart Lung Transplant 2010;29:195–200.

11. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, et al. *Acute hemodynamic and neurohumoral effects of selective ETA receptor blockade in patients with congestive heart failure.* J Am Coll Cardiol 2000;101: 2945–52.

12. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. *Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flowmediated vasodilation in patients with chronic heart failure.* J Am Coll Cardiol 2000;36:845–5.

13. Jabbour A, Keogh A, Hayward C, Macdonald P. *Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation.* Eur J Heart Fail 2007;9:674–7.

14. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. *Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease*. Circulation 2011;123:2263–73.

15. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. *PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension.* N Engl J Med 2013;369:330–40.

16. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. *CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* N Engl J Med 2013;369:319–29.

17. Schwartzenberg S, Redfield MA, From AA, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. *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; 59:442–51.

18. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study.* Circulation 2011;124:164–74.