

# HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ ȘI DISFUNCTIA DE VENTRICUL DREPT ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE PREZERVATĂ

Janna CAZACU

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: [janna.cazacu@yahoo.ro](mailto:janna.cazacu@yahoo.ro)

## Rezumat.

În lucrare este prezentat sumarul literaturii, în care se aduc rezultatele cercetărilor consacrate corelației hipertensiunii pulmonare și disfuncției de ventricul drept la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție preservată. Mai mult de 80 % dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție preservată dezvoltă hipertensiune pulmonară, această combinație fiind asociată cu agravarea simptomelor și majorarea mortalității. Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la bolnavii respectivi este mai frecvent întâlnită la femeile vârstnice cu comorbidități, precum: hipertensiune arterială cu hipertrofie de ventricul stâng, cardiopatie ischemică, fibrilație atrială, obezitate, diabet zaharat, boli renale și pulmonare. Totuși, există o discrepanță între necesitatea unui tratament specific, efektiv, sigur și lipsa unor evidențe științifice puternice în acest domeniu.

**Cuvinte-cheie:** hipertensiune pulmonară, disfuncție de ventricul drept, insuficiență cardiacă

## Summary. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction

This article presents the summary of the literature, which contains the results of researches devoted to the correlation of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. More than 80% of patients with heart failure with preserved ejection fraction develop pulmonary hypertension, this combination is associated with worsening symptoms and increased mortality. The development of pulmonary hypertension in these patients is most commonly seen in older women with comorbidities, such as: high blood pressure with left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, atrial fibrillation, obesity, diabetes, kidney and lung diseases. Still, there is a discrepancy between the need for specific, effective, safe treatment and the lack of strong scientific evidence in this area.

**Key-words:** pulmonary hypertension, right ventricular dysfunction, heart failure

## Резюме. Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

В статье представлен обзор литературы, в которой приводятся результаты исследований, посвященные корреляциям между легочной гипертензией и дисфункцией правого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Более чем у 80% пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса развивается легочная гипертензия, эта комбинация связана с ухудшением симптомов и повышением смертности. Развитие легочной гипертензии у этих пациентов чаще всего наблюдается у пожилых женщин с сопутствующими заболеваниями, такими как: артериальная гипертензия с гипертрофией левого желудочка, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, ожирение, диабет, заболевания почек и легких. При этом, существует несоответствие между необходимостью специфического, эффективного, безопасного лечения и отсутствием убедительных научных данных в этой области.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, дисфункция правого желудочка, сердечная недостаточность

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție preservată este o condiție clinică provocatoare din cauza unei vaste heterogenități fenotipice și fiziopatologice [1]. În prezent, odată cu îmbătrânirea populației la nivel global, insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (IC-FEP) a devenit fenotipul cel mai frecvent de insuficiență cardiacă. Astfel, în ultimele două decenii, se observă o majorare relativă a cazurilor de IC-FEP față de cea cu fracție de ejeție redusă [2]. Jumătate din cei 6,5 milioane de pacienți adulți care suferă de insuficiență cardiacă din SUA au anume acest fenotip [9]. Rata mortalității anuale a pacienților cu

IC-FEP este de 8% pe an, dar aceasta se majorează pentru pacienții cu vârsta mai mare de 70 ani până la 10-12% [10]. Pe de altă parte, rata mortalității depășește 50% la 5 ani după stabilirea diagnosticului de insuficiență cardiacă [2, 3]. Totuși, chiar și la momentul actual, lipsește o terapie efektivă și individualizată pentru această patologie [1].

Hipertensiunea pulmonară secundară insuficienței cardiace cu fracție de ejeție preservată este un sub-fenotip bine cunoscut și cu o prevalență foarte mare [1]. Mai mult de 80 % dintre pacienții cu IC-FEP dezvoltă hipertensiune pulmonară, această

combinație este asociată cu agravarea simptomelor și majorarea mortalității [2]. În susținerea acestor date, un studiu care a inclus 244 pacienți cu fracție de ejeție prezervată a raportat prezența semnelor ecocardiografice de hipertensiune pulmonară la 83% dintre bolnavi, presiunea sistolică în artera pulmonară (PsAP) fiind un predictor al mortalității (riscul relativ =1,3 pentru majorarea PsAP cu 10 mmHg,  $p<0,001$ ) [2, 4]. O altă cercetare bazată pe datele rezultate din cateterismul cardiac a 219 persoane, identifică hipertensiunea pulmonară la 77% dintre pacienții cu IC-FEP [2, 5]. De asemenea, Registrul ASPIRE raportează că modificările hemodinamice sunt calitativ similare la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată și redusă, însă hipertensiunea pulmonară are o prevalență superioară în cadrul IC-FEP [12, 13].

Hipertensiunea pulmonară secundară bolilor cordului stâng face parte din grupul II conform clasificării clinice a Hipertensiunii pulmonare după Simoneau et al [28, 27]. Pe de altă parte, din punct de vedere al modificărilor hemodinamice apreciate prin cateterism cardiac drept, aceasta constituie o formă de hipertensiune pulmonară post-capilară, definită prin majorarea presiunii medii în artera pulmonară (PmAP)  $\geq 25$  mmHg și o presiune medie de blocare a capilarului pulmonar  $>15$  mmHg [27]. Presiunea arterială pulmonară blocată reprezintă un marker surogat al presiunii la nivelul atriului stâng [11]. Hipertensiunea pulmonară precapilară este divizată în funcție de gradientul de presiune diastolic și rezistența vasculară la nivelul circulației pulmonare în hipertensiune pulmonară izolată pre-capilară și combinată pre- și post-capilară [11, 27].

Ultimele observații raportate de către un studiu de cohortă din SUA demonstrează un risc clinic superior celui apreciat anterior cu privire la majorarea presiunii medii în artera pulmonară la pacienții cu IC-FEP [6]. Aceste date constituie motiv pentru debateri în vederea revizuirii valorii prag a presiunii medii în artera pulmonară pentru stabilirea diagnosticului de hipertensiune pulmonară în contextul bolilor cordului stâng. Se propune modificarea nivelului de referință de la valoarea PmAP  $\geq 25$  mmHg la PmAP  $>20$  mmHg [1, 6, 7]. Nishihara și colegii au efectuat o cercetare în care au inclus 183 de pacienți spitalizați pentru IC-FEP, cărora li s-a efectuat ecocardiografie și cateterism cardiac drept. Autorii raportează un risc majorat pentru respitalizări din motivul insuficienței cardiace la pacienții cu PmAP  $\geq 20$  mmHg, relevând, totuși, o înrăutățire a prognosticului pacienților chiar la o valoare PmAP mai mică ( $\geq 15$  mmHg) [8].

La 21-33% dintre pacienții cu IC-FEP se determină semne de insuficiență ventriculară dreaptă, care este atribuită creșterii post-sarcinii și afectării con-

tractilității ventriculului drept. Prezența disfuncției de ventricul drept în IC-FEP este un predictor independent al mortalității, devenind, astfel, o potențială țintă terapeutică [2].

Astfel, impactul hipertensiunii pulmonare și disfuncției de ventricul drept asupra morbidității și mortalității pacienților cu IC-FEP solicită o atenție deosebită atât la nivel clinic, cât și la nivel de cercetare [2].

### **Factorii de risc ai dezvoltării hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată**

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare în cadrul IC-FEP a fost subestimată în trecut în calitate de factor important care contribuie la evoluția nefavorabilă a patologiei. Nu este elucidat definitiv dacă hipertensiunea pulmonară care complică IC-FEP este un factor de risc, sau, mai curând, un indicator care reflectă durata și gravitatea patologiei [12]. Există date insuficiente despre riscul adițional comportat de factorii de risc care duc la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la pacienții cu IC-FEP. În cadrul unui studiu transversal, pacienții cu IC-FEP cu și fără hipertensiune pulmonară nu au prezentat diferențe semnificative în ceea ce privește factorii de risc, comorbiditățile, modificările ecocardiografice ale cordului stâng sau presiunile de umplere ale acestuia [2]. Alte studii raportează că dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la pacienții cu IC-FEP este mai frecvent întâlnită la femeile vârstnice cu comorbidități, precum: hipertensiune arterială cu hipertrofie de ventricul stâng (60-80%), cardiopatie ischemică (35-70%), fibrilație atrială (15-65%), obezitate (32-46%), diabet zaharat (20-45%), boli renale (51-58%) și pulmonare (24-30%) [10]. Totodată, studiile relevă că două sau mai multe dintre aceste condiții au fost prezente la 94,1% dintre pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP în comparație cu doar 34,3% la pacienții cu hipertensiune pulmonară arterială [11].

### **Fiziopatologia hipertensiunii pulmonare în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție prezervată.**

La baza mecanismelor fiziopatologice care explică dezvoltarea hipertensiunii pulmonare în cadrul IC-FEP stă elevarea presiunii în atriul stâng, determinată de majorarea presiunilor de umplere a ventriculului stâng [11]. Presiunea din atriul stâng este transmisă retrograd prin venele pulmonare spre microcirculația pulmonară, ducând la îngroșarea intimei și hipertrofia mediei arterelor pulmonare, cu instalarea hipertensiunii pulmonare [11]. În acest mod au loc modificări funcționale și morfologice la nivelul vaselor pulmonare, care includ: muscularizarea venulelor pulmonare, proliferarea hemangiomatoasă a

celulelor epiteliale din capilarele pulmonare și remodelarea peretelui arterelor pulmonare, în consecință crește post-sarcina cordului drept [2].

Studiile recente demonstrează că pacienții cu IC-FEP, dezvoltă concomitent și o patologie vasculară pulmonară [14, 29, 30]. Nivelurile plasmatiche de endotelina-1 și adrenomedulina sunt majorate la pacienții cu IC-FEP. Endotelina joacă un rol crucial în dezvoltarea hipertensiunii pulmonare, determinând vasoconstricție, proliferarea celulelor musculare netede și remodelare vasculară pulmonară. În contrast, adrenomedulina constituie o peptidă cardioprotectivă, cu potențiale efecte contrareglatorii în circulația pulmonară, inclusiv vasodilatare și inhibarea remodelării vasculare. În studiul prospectiv, bazat pe evaluarea invazivă a 38 de pacienți cu IC-FEP și 20 de pacienți fără insuficiență cardiacă Masaru Obokata et al. anul 2019 au demonstrat că nivelurile de C-terminal pro-endotelina-1 și pro-adrenomedulina corelează strâns reciproc înregistrând valori mai mari la pacienții cu IC-FEP, atât în repaus, cât și în timpul efortului fizic [14]. Totodată s-a atestat o corelație strânsă a acestor neuro-hormoni cu presiunea medie în artera pulmonară și presiunea pulmonară blocată, dar și o corelație inversă cu complianța pulmonară. Pacienții cu valori majorate de endotelina-1 și adrenomedulina au un debit cardiac scăzut, o diminuare mai importantă a funcției ventriculului drept și o scădere a rezervei funcționale a acestuia. S-a observat că hipoxia induce expresia endotelinei-1 și adrenomedulinei, astfel încât stimularea căii endotelinei contribuie la tranziția de la forma izolată de hipertensiune pulmonară pre-capilară la cea combinată pre-post-capilară [14].

### **Disfuncția ventriculului drept la pacienții cu hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție preservată.**

Semne ale disfuncției ventriculare drepte sunt descrise la 21-33% dintre pacienții cu IC-FEP și sunt atribuite majorării post-sarcinii și afectării contractilității ventriculului drept [2]. Primul mecanism compensator al ventriculului drept care se include la pacienții cu hipertensiune pulmonară este hipertrofia. Astfel, ventriculul drept se poate adapta prin majorarea de 4-5 ori a contractilității miocardului, proces care este descris fiziopatologic ca cuplarea ventricul drept–artera pulmonară. Ulterior, odată cu progresarea disfuncției ventriculare drepte, acesta începe să se dilate, se majorează stresul parietal și, în conformitate cu legea lui Laplace, apare o disbalanță între necesarul și aportul de oxigen cu diminuarea ulterioară a contractilității. Astfel, ventriculul drept nu poate asigura

debitul cardiac și se produce decuplarea ventricul drept–artera pulmonară. Dezvoltarea regurgitării valvei tricuspide și pulmonare determinată de dilatarea inelului valvular, conduce la o supra-sarcină cu volum a ventriculului drept cu descreșterea în continuare a volumului bătaie. Cuplarea ventricul drept–artera pulmonară poate fi estimată ecocardiografic prin raportul valorii excursiei sistolice a planului inelului tricuspidian la presiunea sistolică în artera pulmonară. Valoarea  $<0,36$  s-a demonstrat a avea importanță prognostică [11]. Masaru Obokata et al. în 2019 a descris modificările structurale și funcționale ale ventriculului drept studiind 271 pacienți cu IC-FEP care au fost monitorizați în decurs de 4 ani. Autorii au constatat un declin de 10% a variației procentuale a ariei ventriculului drept și o majorare cu 21% a ariei diastolice a acestuia, modificări care depășesc cu mult parametrii corespunzători ai ventriculului stâng. Riscul de mortalitate al pacienților IC-FEP și disfuncție de ventricul drept se dublează [15].

### **Particularitățile de diagnostic a hipertensiunii pulmonare și disfuncției de ventricul drept la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată.**

Pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP prezintă cel mai frecvent simptome și semne clinice sugestive pentru insuficiența cardiacă: dispnee la efort, ortopnee și/sau dispnee paroxistică nocturnă, tuse uscată, sincopă, fatigabilitate, hepatomegalie, vene jugulare turgescențe, raluri umede pulmonare, edeme periferice [16]. Totodată, pot fi relevate: accentuarea componentului pulmonar al zgomotului II, murmur pansistolic determinat de regurgitarea valvei tricuspide [11].

Alterările structurale determinate ecocardiografic la pacienții cu IC-FEP sunt: fracția de ejeție  $\geq 50\%$ , volumul atriului stâng indexat  $>34$  ml/m<sup>2</sup>, masa indexată a ventriculului stâng  $\geq 115$  g/m<sup>2</sup> pentru bărbați sau 95 g/m<sup>2</sup> pentru femei, pe când raportul E/e'  $\geq 13$  și e' mediu la nivelul peretelui lateral și septal  $<9$  cm/s sunt alterările funcționale de bază evidențiate [16].

Determinarea unui nivel majorat de peptide natriuretice este un alt criteriu diagnostic pentru IC-FEP, cu valori de referință: BNP  $\geq 35$  pg/ml, NT-pro BNP  $\geq 125$  pg/ml [16].

Pe traseul electrocardiografic al pacienților cu hipertensiune pulmonară și IC-FEP se determină mai frecvent devierea axei electrice a cordului spre stânga, fibrilație atrială și semne de hipertrofie ventriculară stângă, spre deosebire de hipertensiunea pulmonară pre-capilară unde axa electrică deviată spre dreapta, ritmul sinusal, unda R dominantă în derivația V1, depresia segmentului ST și inversarea undei

T sunt semnele mai caracteristice. Blocul de ramură dreaptă nu pare să fie un criteriu sigur de diferențiere a acestor patologii [11].

Ecografia cardiacă transtoracică este utilizată pentru aprecierea răsunsetului hipertensiunii pulmonare asupra cordului și pentru a estima presiunea în artera pulmonară prin măsurători Doppler continuu [27]. Astfel, determinarea probabilității ecocardiografice a hipertensiunii pulmonare se bazează pe aprecierea vitezei maxime a fluxului de regurgitare trans-tricuspidiană, folosind ecuația Bernoulli [27]. Parametrii ecocardiografici sugestivi pentru hipertensiune pulmonară se conturează în timpul evaluării: ventriculului drept (raportul diametrelor bazale ale ventriculului drept la cel stâng  $>1$ , aplatizarea septului interventricular cu indexul de sfericitate  $>1,1$ ), arterei pulmonare (timpul de accelerare  $<105$  msec și/sau notching mediosistolic, diametrul trunchiului arterei pulmonare  $>25$  mm), venei cave inferioare (dimensiune  $>21$  mm cu colaps inspirator  $<50\%$ ) și atriului drept (aria end-diastolică a atriului drept  $>18\text{ cm}^2$ ) [27].

Ecocardiografia este instrumentul de elecție și pentru evaluarea funcției ventriculului drept. O valoare a excursiei sistolice a inelului tricuspidian (TAPSE)  $<17$  mm, variația procentuală a ariei ventriculului drept  $<35\%$ , viteza sistolică a inelului tricuspidian lateral  $<9,5$  cm/s, strain longitudinal al peretelui liber de ventricul drept  $>-20\%$ , fracția de ejeție a ventriculului drept apreciată prin ecocardiografia 3D  $<45\%$  sunt indicatorii ecocardiografici diagnostici pentru disfuncția de ventricul drept. Determinarea unei regurgități tricuspidiene importante cu o viteză sistolică maximă  $>2,8$  m/s, a diametrului end-diastolic al ventriculului drept  $>41$  mm, a grosimii peretelui liber  $>5$  mm corelează cu instalarea unei insuficiențe ventriculare drepte [17].

Chiar dacă ecocardiografia este un instrument suficient pentru screening-ul hipertensiunii pulmonare și disfuncției de ventricul drept, totuși nu se recomandă stabilirea diagnosticului de hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP fără evaluarea hemodinamică prin cateterism cardiac drept, acesta fiind considerat standardul de aur pentru diagnostic. Confirmarea hipertensiunii pulmonare se face prin determinarea unei presiuni medii în artera pulmonară mai mare de 25 mmHg și o presiune pulmonară blocată mai mare de 15 mmHg [18]. Pentru diferențierea hipertensiunii pulmonare izolate pre-capilare și celei combinate pre-post-capilare se recomandă aprecierea rezistenței vasculare pulmonare și a gradientului între presiunea diastolică în artera pulmonară și presiunea pulmonară blocată [2]. Gradientul diastolic de presiune este considerat a fi mai puțin dependent de fluxul sanguin pulmonar, mai puțin sensibil la presiunile majora-

te din atriul stâng și un factor de prognostic pentru mortalitate important [2]. Se recomandă măsurarea presiunilor pulmonare la sfârșitul expirației la un pacient cu respirație spontană [11]. Pacienții cu caracteristici clinice și ecocardiografice pentru hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP pot avea uneori și un component pre-capilar, mai ales cei supuși unui tratament agresiv diuretic. Administrarea de fluide, ceea ce implică o infuzie rapidă de soluție izotonă, poate facilita demascarea hipertensiunii pulmonare oculte cu component pre-capilar și disfuncția diastolică de ventricul stâng [11]. Ghidul actual al Societății Europene de Cardiologie pentru Hipertensiune Pulmonară nu recomandă această tehnică din cauza lipsei de standardizare și a riscului teoretic de dezvoltare a edemului pulmonar din cauza majorării presiunii pulmonare blocate [11, 27].

În timp ce diagnosticul de hipertensiune pulmonară este stabilit în baza modificărilor hemodinamice în repaus, pacienții cu IC-FEP atestă înrăutățirea simptomelor în timpul efortului fizic din cauza diminuării rezervei cardiovasculare și a rezervei vasodilatatorii a mușchilor scheletici la efort. Astfel, testul de stres cu efort a devenit un instrument valoros pentru diagnosticarea precoce a hipertensiunii pulmonare secundare IC-FEP, în special la pacienții cu acute la efort și parametri hemodinamici de repaus normali. În calitate de metode de investigație prin stres cu efort pot servi: testul de mers plat 6 minute și testul de efort cardio-pulmonar standard sau în combinație cu ecocardiografia. Parametrii determinați în timpul testării de efort cardio-pulmonar cu importanță sugestivă pentru hipertensiunea pulmonară secundară IC-FEP sunt: consumul de oxigen ( $\text{VO}_{2\text{ Peak}} <14$  ml/kg/min), producția de bioxid de carbon și ventilația minut (cu majorarea curbei  $V_E/V_{\text{CO}_2} \geq 36$ ), pragul anaerob (instalat precoce) [18, 19].

Modificările în capilarele pulmonare și venulele post-capilare pot cauza alterări ale funcției pulmonare, mai ales ale capacității pulmonare de difuziune pentru monoxid de carbon (DLCO). Într-un studiu recent, jumătate dintre pacienții înrolați atestă reducerea DLCO  $<45\%$  din valoarea prezisă. Acești pacienți au o rată de mortalitate semnificativ mai mare decât subiecții cu valori normale, cu toate că modificările hemodinamice erau similare [2, 20].

#### **Particularitățile terapeutice la pacienții cu hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată**

Calea terapeutică cea mai efektivă pentru hipertensiunea pulmonară secundară IC-FEP este decongestionarea patului vascular pulmonar. Decongestia la acești pacienți poate ameliora nu doar componentul



pasiv al hipertensiunii pulmonare, dar și cel pre-capilar [2]. Complianța pulmonară arterială, cuplarea ventricul drept-artera pulmonară și funcția ventriculului drept pot fi ameliorate prin stimularea  $\beta$ -adrenergică, dar sunt necesare cercetări suplimentare pentru confirmarea beneficiilor clinice [2, 21].

La momentul actual nu există studii randomizate care ar fi testat terapia specifică pentru hipertensiunea pulmonară arterială la pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP. Răspunsul terapeutic la acești pacienți depinde de caracterizarea hemodinamică cât mai precisă și aprecierea cât mai exactă a fenotipului hemodinamic al pacientului [2]. Cercetările anterioare relevă că administrarea vasodilatatoarelor pulmonare cresc fluxul sanguin pulmonar, ceea ce, în cazul afectării funcției diastolice a ventriculului stâng, poate agrava congestia pulmonară [14, 25]. Unele studii relevă o creștere a riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace la pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP tratați cu antagoniștii de endotelina-1 [14]. Alte două cercetări care vizează preponderent hipertensiunea pulmonară izolată post-capilară nu au dovedit efecte benefice ale acestora. Studiul DILATE-1 nu relatează modificări hemodinamice importante la 6 ore după tratament cu stimulatorul de guanilat-ciclază solubilă (riociguat) la 36 pacienți cercetați [2, 22]. Un alt studiu care a inclus 52 pacienți cărora li s-a administrat inhibitorul de fosfodiesterază-5 (sildenafil) nu relevă ameliorarea parametrilor hemodinamici și de toleranță la efort după mai mult de 12 săptămâni [2, 23]. Pe de altă parte, o cercetare care a inclus pacienți cu hipertensiune pulmonară preponderent combinată pre-post-capilară tratați timp de 12 luni cu sildenafil au demonstrat o îmbunătățire a indicatorilor hemodinamici și a funcției ventriculului drept în comparație cu placebo [2, 24].

Masaru Obokata și col. au emis ipoteza beneficiului adrenomedulinei în tratamentul pacienților cu hipertensiune pulmonară secundară IC-FEP, având în vedere co-expresia endotelinei și adrenomedulinei, cu o corelare strânsă a acestor neurohormoni. Se presupune că nivelul ridicat de adrenomedulină la pacienții cu IC-FEP este, de fapt, un răspuns contrareglator [14]. Câteva studii mici care au cercetat efectul administrării intravenoase a adrenomedulinei au raportat rezultate promițătoare, inclusiv reducerea rezistenței vasculare pulmonare și majorarea fluxului pulmonar fără creșterea concomitentă a presiunii pulmonare blocate [14, 26]. Însă, timpul de înjumătățire a adrenomedulinei în sânge fiind foarte scurt, administrarea acesteia pe termen lung este imposibilă. Adrenomedulina poate fi eliminată din circulație prin intermediul neprilizinei, astfel tratamentul cu inhibitorul neprilizinei - sacubitril poate îmbunătăți calea

de semnalizare a adrenomedulinei, aducând beneficii pacienților cu hipertensiune pulmonară și IC-FEP [14].

### Concluzii.

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată agravează morbiditatea și mortalitatea. În practica clinică diagnosticul și stabilirea fenotipului hipertensiunii pulmonare implică evaluarea complexă a parametrilor clinici, imagistici și hemodinamici. Există o discrepanță între necesitatea unui tratament specific, efectiv, sigur și lipsa unor evidențe științifice puternice în acest domeniu.

### Bibliografie.

1. Marc A. Simon, Bradley A. Maron, *Pulmonary Hypertension in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Where to Draw the Line*. Boston Veterans Affairs Healthcare American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Volume 200 Number 3 August 1 2019.
2. Marius M. Hoeper, Carolyn S.P. Lam, Jean-Luc Vachery, et al. *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research*. European Heart Journal (2017) 38, 2869–2873 doi:10.1093/eurheartj/ehw597
3. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. *A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010*. JAMA Intern Med 2015;175:996–1004.
4. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study*. J Am Coll Cardiol 2009;53:1119–1126.
5. Gerges M, Gerges C, Pistrutto AM, Lang MB, Trip P, Jakowitsch J, Binder T, Lang IM. *Pulmonary hypertension in heart failure. epidemiology, right ventricular function and survival*. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1234–1246.
6. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, 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;133:1240–1248.
7. Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, Gladwin MT. *Redefining pulmonary hypertension*. Lancet Respir Med 2018;6:168–170.
8. Taiki Nishihara, Eiichiro Yamamoto, Takanori Tokitsu, et al. *New Definition of Pulmonary Hypertension in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* <https://doi.org/10.1164/rccm.201901-0148LE> **Pub Med:** 30917008
1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2017 update: A report from*

- the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135, e146–e603.
2. Robert J Henning. *Diagnosis and treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction*. World J Cardiol 2020 January 26; 12(1): 7-25 DOI: 10.4330/wjc.v12.i1.7 ISSN 1949-8462
  3. Athanasios Charalampopoulos, Robert Lewis, Peter Hickey, Charlotte Durrington, Charlie Elliot, Robin Condliffe, Ian Sabroe and David G. Kiely *Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease*. Frontiers in Medicine. 1 June 2018 Volume 5 Article 174
  4. Marco Guazzi, Mardi Gomborg-Maitland, Ross Arena. *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction* The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 34, No 3, March 2015
  5. Hurdman J., Condliffe R., Elliot C. A., Davies C., Hill C., Wild J. M., Capener D., Sephton P., Hamilton N., Armstrong I.J., Billings C., Lawrie A., Sabroe I., Akil M., O'Toole L., Kiely D. G. *ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral Centre*. EurRespirJ 2012; 39:945-55.
  6. Masaru Obokata, Garvan C. Kane, Yogesh N.V. Reddy, Wojtech Melenovsky, Thomas P. Olson, Petr Jarolim, and Barry A. Borlaug. *The neurohormonal basis of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction*. European Heart Journal, 2019 40, 3707–3717 doi:10.1093/eurheartj/ehz626
  7. Masaru Obokata, Yogesh N.V. Reddy, Wojtech Melenovsky, Sorin Pislaru, Barry A. Borlaug. *Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction*. European Heart Journal (2019) 40, 689–698 doi:10.1093/eurheartj/ehy809
  8. Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, et al. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)* European Heart Journal, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
  9. Thomas M. Gorter<sup>1</sup>, Dirk J. van Veldhuisen, Johann Bauersachs, et al. *Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. European Journal of Heart Failure (2018) 20, 16–37 HFA POSITION PAPER doi:10.1002/ehjhf.1029
  10. Yen-Chun Lai<sup>1</sup>, Longfei Wang<sup>2,3</sup> and Mark T. Gladwin<sup>2,4</sup>. *Insights into the pulmonary vascular complications of heart failure with preserved ejection fraction*. J Physiol 597.4 (2019) pp 1143–1156
  11. Reddy YNV, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. *Hemodynamic correlates and diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction*. JACC Heart Fail 6, 665–675.
  12. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM. *Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction*. JACC Heart Fail 2016; 4:441–449.
  13. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Fetterly K, Borlaug BA. *Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction*. Circ Heart Fail 2015; 8:542–550.
  14. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C, Bojic A, Lam CS, Frey R, Ochan Kilama M, Unger S, Roessig L, Lang IM. *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;146:1274–1285.
  15. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, van Veldhuisen DJ, Voors AA. *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; 36:2565–2573.
  16. 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; 124:164–174.
  17. Zile MR, Bourge RC, Redfield MM, Zhou D, Baicu CF, Little WC. *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of sitaxsentan to improve impaired exercise tolerance in patients with heart failure and a preserved ejection fraction*. JACC Heart Fail 2014; 2:123–130.
  18. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, Uematsu M, Furuichi S, Sakamaki F, Oya H, Kyotani S, Nakanishi N, Goto Y, Masuda Y, Miyatake K, Kangawa K. *Hemodynamic renal and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure*. Circulation 2000; 101:498–503
  19. Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, et al. *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)*. European Heart Journal, Volume 37, Issue 1, 1 January 2016, Pages 67–119
  20. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2004; 43(Suppl 1):S5–S12
  21. Gorter TM, Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Borlaug BA. *Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease*. Eur Heart J 2018;39:2825–2835.
  22. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Voors AA, et al. *Right ventricular-vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction and pre- vs. post-capillary pulmonary hypertension*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018;19:425–432.