

# **Patofyziologie plicní hypertenze a pravostranného srdečního selhání. Ambulantní léčba**

**David Ambrož**  
**Affidea Praha**



# Úvod

## **Definice plicní hypertenze (PH)**

PH je skupina onemocnění s definovaná středním tlakem v plicnici nad 20 mm Hg

## **Dopad na pravou komoru**

Zvýšený afterload pravé komory vede k hypertrofii, dilataci a jejímu selhání.

## **Význam znalosti patofyziologie PH:**

Porozumění patofyziologie PH je klíčové pro diagnostiku, rizikovou stratifikaci a terapii.



# Hemodynamická definice

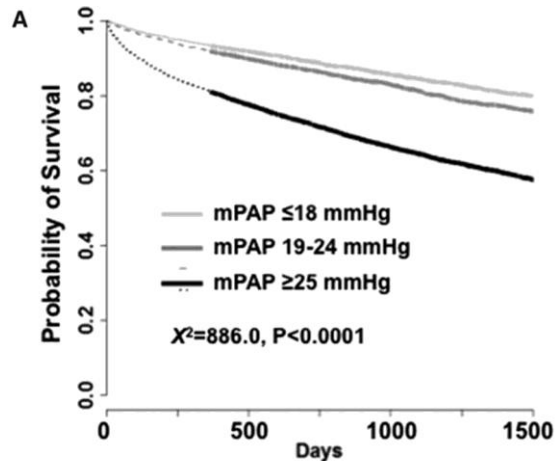
- Plicní hypertenze
  - **PAMP  $\geq 20$  mm Hg**

Normální hodnoty:

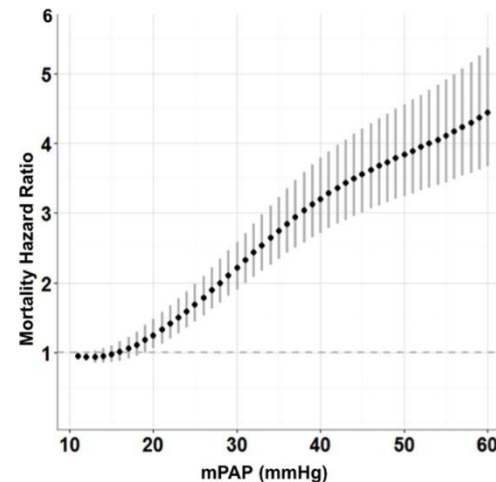
**Plicnice 30/10 mm Hg**

**Střední tlak: 12-15 mm Hg**

**PVR 1-2 W.U.**



mmHg	No.	at Risk		
$\leq 18$	4207	3545	2189	1001
19-24	5030	4147	2550	1178
$\geq 25$	12490	8889	4935	2225



Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opotowsky 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.



# Základní patofyziologický koncept

## **Zvýšení plicní cévní rezistence**

Plicní hypertenze začíná kombinací funkční vazokonstrikce a strukturální remodelace cév.

## **Adaptace pravé komory**

Pravá komora se adaptuje hypertrofií na zvýšený afterload, ale dlouhodobě ztrácí funkci.

## **Důsledky a prognóza**

Pokles srdečního výdeje vede k systémové hypoperfuzi a klinickým symptomům, ovlivňuje prognózu.



# Endoteliální dysfunkce a vazomotorická nerovnováha

- Endotel u PAH přestává produkovat vazodilatační a antiproliferativní látky a naopak nadměrně produkuje látky vazokonstrikční a mitogenní.
  - ↓ **Vazodilatační mediátory**
  - Snížená aktivita eNOS → méně NO → méně cGMP → vazokonstrikce a proliferace hladké svaloviny.
  - Snížená syntéza prostacyklinu → méně vazodilatace, více agregace trombocytů a proliferace
  - ↑ **Vazokonstrikční mediátory**
  - Endotelin-1 (ET-1) Silný vazokonstriktor a mitogen. Zvyšuje proliferaci hladké svaloviny a fibroblastů.
  - Tromboxan A<sub>2</sub> Podporuje vazokonstrikci a agregaci trombocytů.



# Endoteliální apoptóza a patologická proliferace

- **počáteční apoptóza endotelu** (např. vlivem hypoxie, zánětu, toxických podnětů)
- následovaná **abnormální proliferací rezistentních endoteliálních klonů**, které vytvářejí:
  - plexiformní léze
  - obliteraci malých arteriol



# Endothelial-to-Mesenchymal Transition (EndMT)

- EndMT je proces, kdy se endotelové buňky mění na buňky podobné fibroblastům. U PAH vede k:
  - ztluštění intimy
  - fibrotické remodelaci
  - ztrátě normální funkce endotelu
- EndMT je považován za jeden z moderních klíčových mechanismů endoteliální dysfunkce

**Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR.**  
Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary  
arterial hypertension. *Circ Res.* 2018;122(1):145–163.  
doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310086



# Remodulace

- PAH dochází k **převaze pro-proliferativní TGF- $\beta$  signalizace** a současně k **útlumu BMP/BMPR2 signalizace**, která je za normálních okolností antiproliferativní.
- **Normální stav:**
  - **BMP/BMPR2** → brzdí proliferaci, podporuje apoptózu patologických buněk, udržuje zdravý endotel a hladkou svalovinu.
  - **TGF- $\beta$**  → reguluje růst a opravy tkání, ale v rovnováze s BMP.
- **U PAH:**
  - ↓ **BMPR2 signalizace** (mutace, downregulace, dysfunkce receptoru)
  - ↑ **TGF- $\beta$ /activin/nodal signalizace** → proliferace, fibrotizace, zánět



# TGF- $\beta$ větev: pro-proliferativní a pro-fibrotická

- **A) Klasická Smad dráha**
  - Aktivace receptorů TGF- $\beta$   $\rightarrow$  fosforylace Smad2/3  $\rightarrow$  transkripce genů podporujících:
    - proliferaci hladké svaloviny
    - fibrotizaci
    - zánětlivou odpověď
- **B) Nekanonické dráhy**
  - **PI3K/Akt, MAPK, RhoA/ROCK**
  - Tyto dráhy dále posilují proliferaci, migraci a rezistenci buněk vůči apoptóze.



# Progresivní remodelace a zvýšení PVR

- trvalá vazokonstrikce
- proliferace hladké svaloviny
- fibrotizace intimy
- tvorba plexiformních lézí
- obliterace malých arteriol



# Dopad na pravou komoru

- **Funkce pravé komory**

Funkce pravá komory je klíčová pro prognózu pacientů s plicní hypertenzí a je citlivá na změny afterloadu.

- **RV–PA coupling koncept**

Popisuje vztah mezi kontraktilitou pravé komory a zátěží plicního řečiště, důležitý pro pochopení progresí onemocnění.

Nakaya T, Ohira H, Sato T, Watanabe T, Nishimura M, Oyama-Manabe N, et al. Right ventriculo–pulmonary arterial uncoupling and poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2020;10(3):2045894020957223.



# Co je „uncoupling“ pravé komory u PH

- Uncoupling = okamžik, kdy pravá komora už nedokáže generovat dostatečný tlak, aby zvládla zvýšenou plicní cévní rezistenci.
- PK už není schopná „spárovat“ (couple) svou kontraktilitu s afterloadem plicního řečiště.

Nakaya T, Ohira H, Sato T, Watanabe T, Nishimura M, Oyama-Manabe N, et al. Right ventriculo–pulmonary arterial uncoupling and poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2020;10(3):2045894020957223.



# Co je „uncoupling“ pravé komory u PH

- Uncoupling = okamžik, kdy pravá komora už nedokáže generovat dostatečný tlak, aby zvládla zvýšenou plicní cévní rezistenci.
- PK už není schopná „spárovat“ (couple) svou kontraktilitu s afterloadem plicního řečiště.
- **Jak si uncoupling představit úplně názorně?**
- **PK jako zahradní pumpa s hadicí**
- Normální hadice → pumpa stíhá.
- Zmáčkneš hadici → odpor roste → pumpa maká víc.
- Zmáčkneš ještě víc → pumpa už nestíhá → tlak padá → voda neteče → čerpadlo se zadře

Nakaya T, Ohira H, Sato T, Watanabe T, Nishimura M, Oyama-Manabe N, et al. Right ventriculo–pulmonary arterial uncoupling and poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2020;10(3):2045894020957223.



# Uncoupling pravé komory

## • 1) Fáze kompenzace – coupling

- PK reaguje na zvýšený afterload:
- hypertrofie stěny
- zvýšení kontraktility
- zachování srdečního výdeje
- normální TAPSE, FAC, S'
- V této fázi je PK **efektivní pumpa**.

## • 2) Fáze dekompenzace – uncoupling

- ➤ **PK se dilatuje**
- stěna se natahuje
- Laplaceův zákon → vyšší napětí → vyšší energetické nároky
- ➤ **Kontraktilita už nestačí**
- TAPSE klesá
- S' klesá
- FAC klesá
- ➤ **Septum se vyklenuje doleva**
- D-shape levé komory
- zhoršení plnění LK
- pokles srdečního výdeje



# Definice

- Neschopnost zajištění adekvátního srdečního výdeje při dostatečném plnění pravé komory v důsledku jejího izolovaného selhání



# Etiologie

- Akutní infarkt myokardu pravé komory
  - Ztráta funkce myokardu, bez zvýšeného odporu v plicním řečišti
- Akutní plicní embolie
  - Normální funkce PK při akutně zvýšeném odporu v plicním řečišti
- Akutní dekompenzace chronického srdečního selhání při chronické plicní hypertenzi
  - Akutní zhoršení chronicky snížené funkce PK při chronicky zvýšeném odporu v plicním řečišti



# Patofyziologie

- Pravá komora reaguje na objemové a/nebo tlakové přetížení dilatací, která akutně vede k zvýšení tepového objemu.
- Zvýšenému napětí stěny PK vede k zvýšeným energetickým požadavkům.
- Vysoké plnicí tlaky PK vedou k snížení gradientu ve věnčitých tepnách a přispívají k ischemii.



# Patofyziologie

- Dilatace vede k rozvoji sekundární trikuspidální regurgitace.
- Interventrikulární interdependence vede k poklesu tepového objemu levé komory.



# **Ambulantní léčba**

# Cíle ambulantního sledování

- 1) Udržet pacienta v nízkém riziku
- 2) Včas zachytit zhoršení pravé komory dekompenzace srdečního selhání
- 3) Monitorovat účinnost a toleranci léčby
- 4) Pravidelně provádět rizikovou stratifikaci
- 5) Identifikovat komorbidity, které zhoršují PH
- 6) Zajistit adherenci, edukaci a bezpečnost



# Co by měla obsahovat každá ambulantní kontrola?

## A) Klinické vyšetření

- WHO funkční třída
- symptomy (dušnost, synkopy, otoky, palpitace)
- fyzikální nález (hmotnost!!, známky selhání PK, otoky, jugulární náplň)

## B) Laboratoř

- **NT-proBNP / BNP**
- krevní obraz (anémie), ionty, železo / ferritin; jaterní testy (při ERA); renální funkce

## C) 6MWT nebo jiný test zátěže

- 6MWT při každé kontrole; CPET u specializovaných center

## D) Echokardiografie- Každých 12 měsíců, dříve při zhoršení

- TAPSE; FAC; velikost PK; TRV; septální tvar (D-shape); perikardiální výpotek



# Iniciální zhodnocení a stratifikace

- Hemodynamická/respirační stabilita
- Anamnestická data:
  - Rychlost rozvoje dekompenzace
  - Vyvolávající příčina/zhoršení komorbidit
  - Současná dávka diuretika a jejich typ/kombinace
- Fyzikální vyšetření
  - Váhový přírůstek, velikost ascitu
- Základní laboratoř



# Biochemické markery multiorgánové dysfunkce

parametry	hodnota	interpretace
Na, K, CL	hyponatremie	Diluční
Urea, kreatinin	zvýšené	LCO a vysoká nitrobřišní tlaky
ALT, AST	zvýšené	LCO (ischemická hepatitida)
INR	zvýšené	LCO (ischemická hepatitida)
NT pro BNP	nárůst	Odlišení jiné příčiny
laktát	zvýšené	Orgánová hypopefúze
svO <sub>2</sub>	Snížené	LCO
Albumin, prealbumin	Snížené	Katabolismus



# Léčba

- Při hemodynamické stabilitě a bez známek orgánové dysfunkce je možná ambulantní léčba.
  - Nasazení/navýšení kličkových diuretik – furosemid
  - Přidat navýšit spironolacton/eplerenon.
- Nutnost je spolupracující pacient, schopný dodržovat režimová opatření.
  - Psychický a fyzický klid po dobu dokompenzace.
  - Dodržovat restrikcii tekutin.



# Frekvence kontrol

- První klinická kontrola by měla být 7-10 dní
  - Zkontrolovat regresí otoků, zvážit pacienta + kontrolní laboratoř.
- Další kontrola za 2-3 týdny
- Zvážit časnější kontrolu v centru pro PH, kde je pacient sledován.



# Spolupráce mezi centrem po PH a ambulantním kardiologem

- Specializované centrum
  - Řídí a preskribuje specifickou léčbu PH, sleduje a řeší efekt a nežádoucí účinky.
  - Indikuje kontrolní katetrizace a načasování k TX .
  - Pomáhá řešit specifické situace (arytmie, onkologické onemocnění, těhotenství operace ..).
- Ambulantní kardiolog
  - čtenější sledování k preklinickému zachycení dekompenzace
  - ECHO se zaměřením na velikost PK, TAPSE, FAC, výpotek)
  - Holter EKG
  - Preskripce běžné kardiologické léčby.



# Děkuji za pozornost

This document, its content and the Affidea trademark are proprietary to Affidea. This document cannot be transferred, duplicated or copied, in all or in parts, without the approval of Affidea. ©Affidea.

