

Vliv dlouhodobé inhibice fosfodiesterázy 5A na remodelaci pravé a levé komory při chronickém objemovém přetížení

Vojtěch Melenovský, Tereza Havlenová, Petra Škaroupková, Luděk Červenka

Klinika kardiologie a Centrum experimentální medicíny, IKEM Praha



Úvod

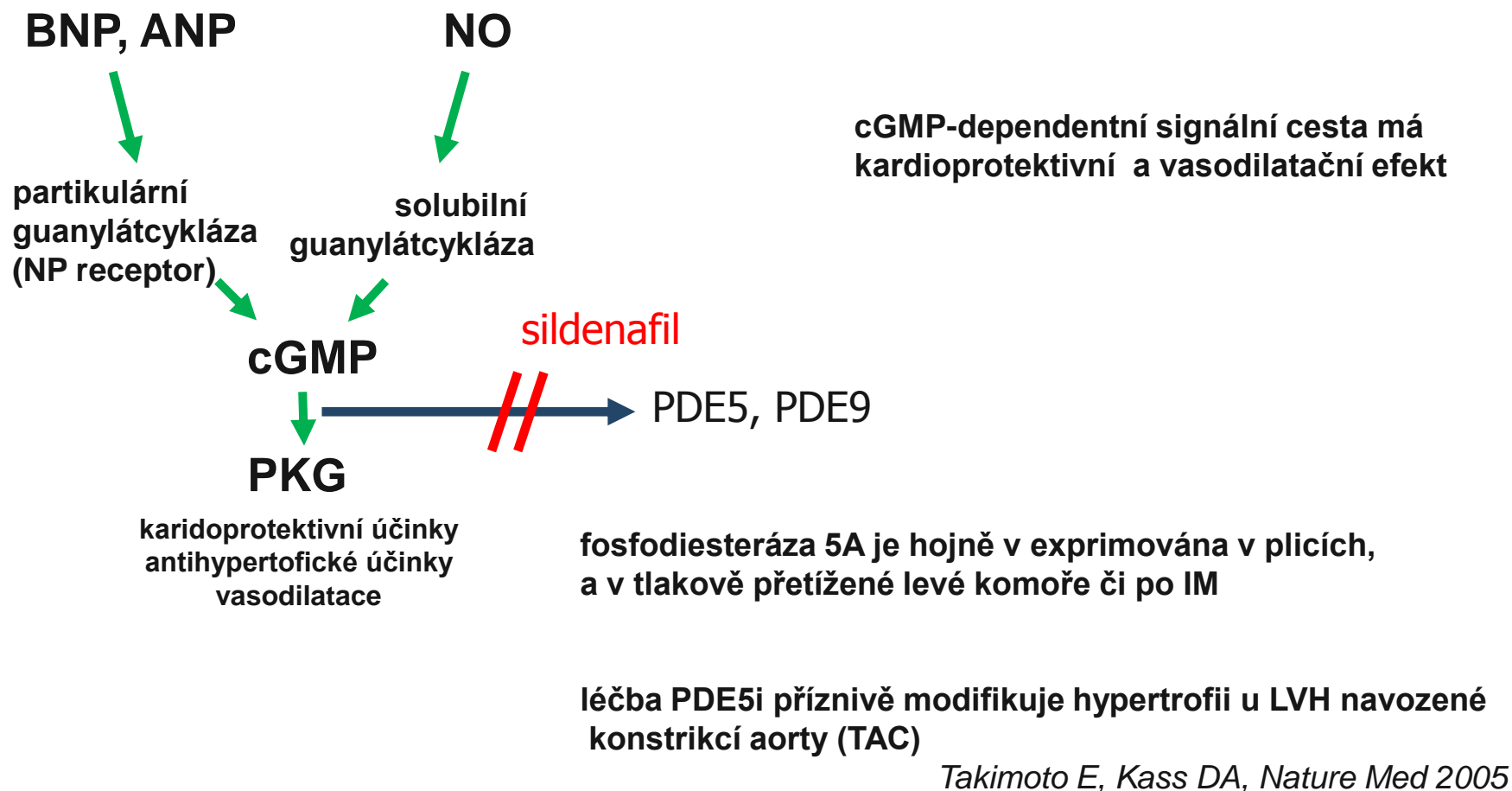
Hemodynamické přetížení vede k hypertrofii a následnému selhání nejen levé, ale i pravé komory

Je dobře prozkoumáno dlouhodobé tlakové přetížení na pravou komoru (model PAH)

O dlouhodobém **objemovém přetížení pravé komory v kontextu biventrikulárního selhání** nejsou k dispozici téměř žádné práce, ačkoliv jde o relevantní téma

- selhání pravé komory je zásadní přežití v pokročilé fázi ChSS a po LVAD
- trikuspidální insuficience = objemové přetížení PK

cGMP signální cesty může ovlivnit remodelaci srdce v důsledku hemodynamického přetížení



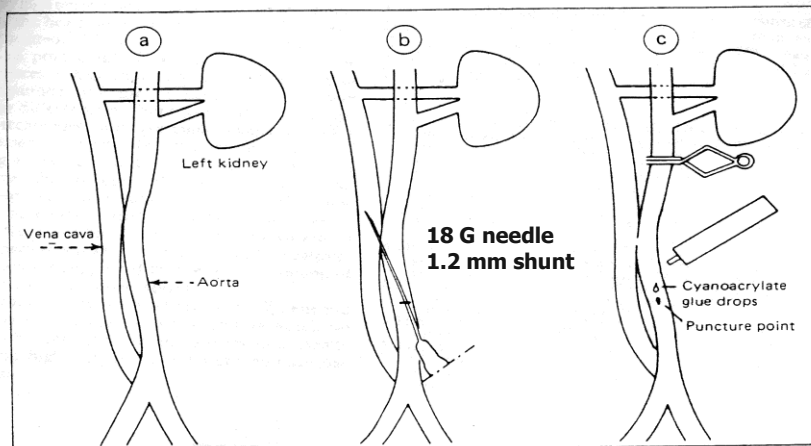
u modelu chronické mitrální regurgitace (potkan) léčba PDE5i zlepšila funkci LK

Cíle práce

Jsou mezi rozdíly mezi pravou a levou komorou v odpovědi na chronické objemové přetížení ?

Zlepší dlouhodobá léčba PDE5i (sildenafil) remodelaci a dysfunkci srdce či přežití u objemového přetížení navozené AV zkratem ?

Metody



Schematic drawing showing production of aortocaval shunt.

Garcia R, Diebold S: Cardiovasc Res 1990; 24: 430-432

skupiny:

sham / placebo (n=19)

ACF / placebo (n=30)

ACF / sildenafil (Vizarsin tbl) 80 mg/kg (n=20)

ACF / trandolapril (6mg/L vody), (n=30)

Pokus A (ukončený 40 týdnů po ACF)

PV analýza levé komory: Millar, AD instruments

Echokardiografie – 10MHz sonda, GE Vivid 7

Tkáňové hladiny cGMP

Pokus B: (n=10-40/sk), Přežití 55 týdnů

Model objemového přetížení srdce navozené chronická aorto-kavální píštěl (ACF)

Červenka L et al. *Physiol Res.* 2015;64(6):857-73.

Červenka L, et al. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(7):795-807.

Melenovsky V, et al. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(3):167-73.

Petrak J, et al. *Proteome Sci.* 2011 Nov 11;9(1):69.

Melenovsky V, et al. *Mol Cell Biochem.* 2011 Aug;354(1-2):83-96.

Benes J, et al. *Clin Sci (Lond).* 2011 Jul;121(1):29-41.

Benes J Jr, et al. *Anat Rec (Hoboken).* 2011 Jan;294(1):102-11.

Potkan kmene HanSD, samci, 8 týdnů

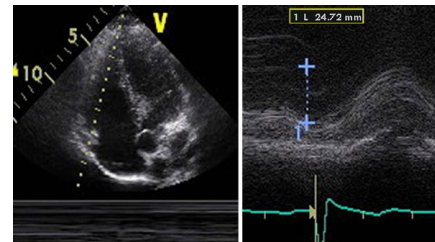
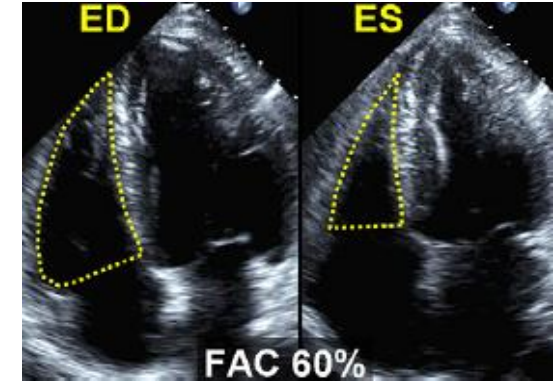
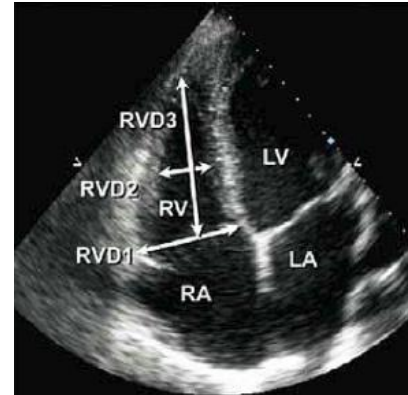
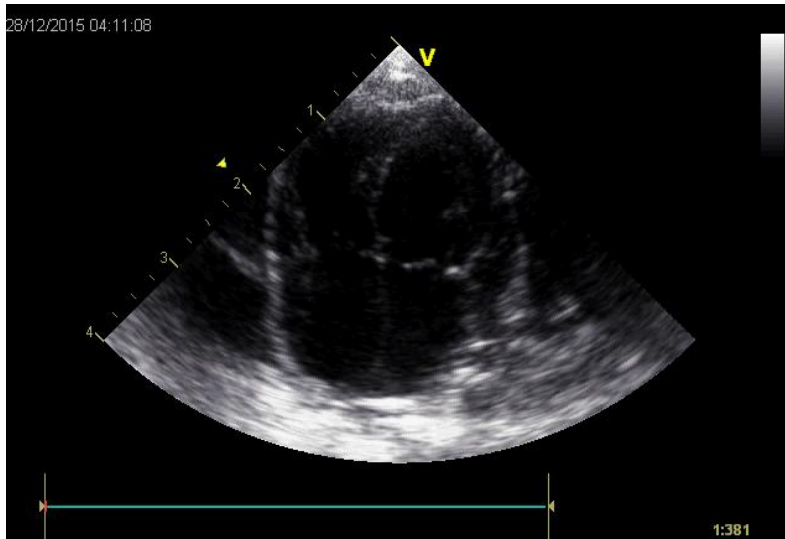
ACF operace

po 4 týdnech od operace rozdělení do skupin a léčba

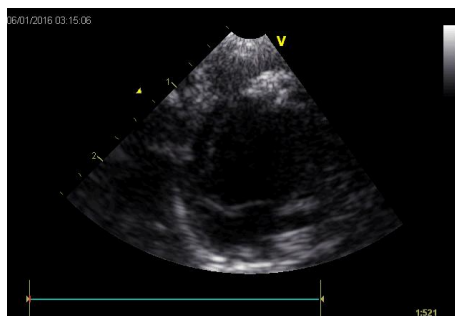
Echokardiografie zaměřená na pravou komoru

rozměry PK

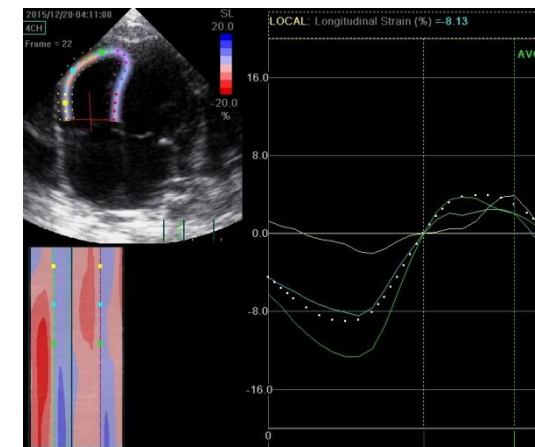
frakční změna plochy PK



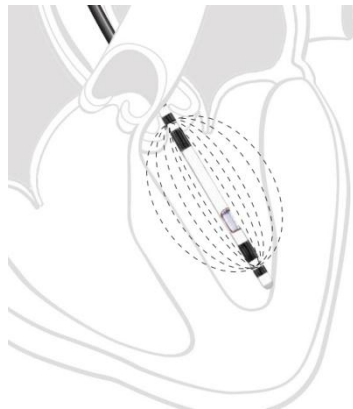
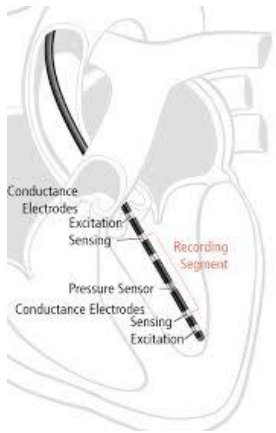
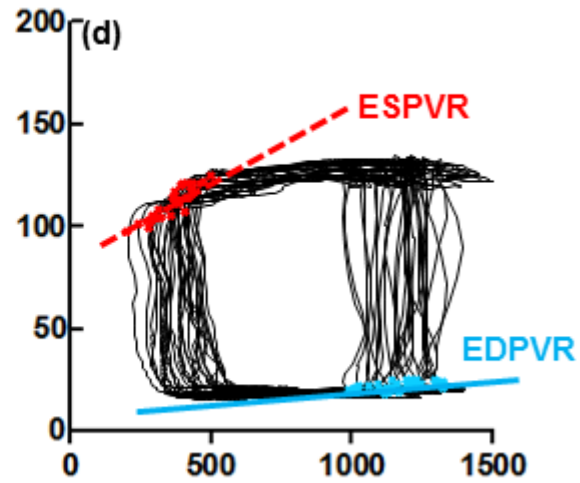
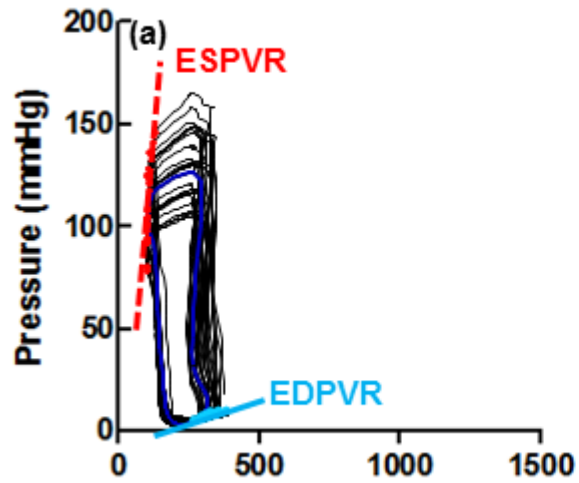
Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)



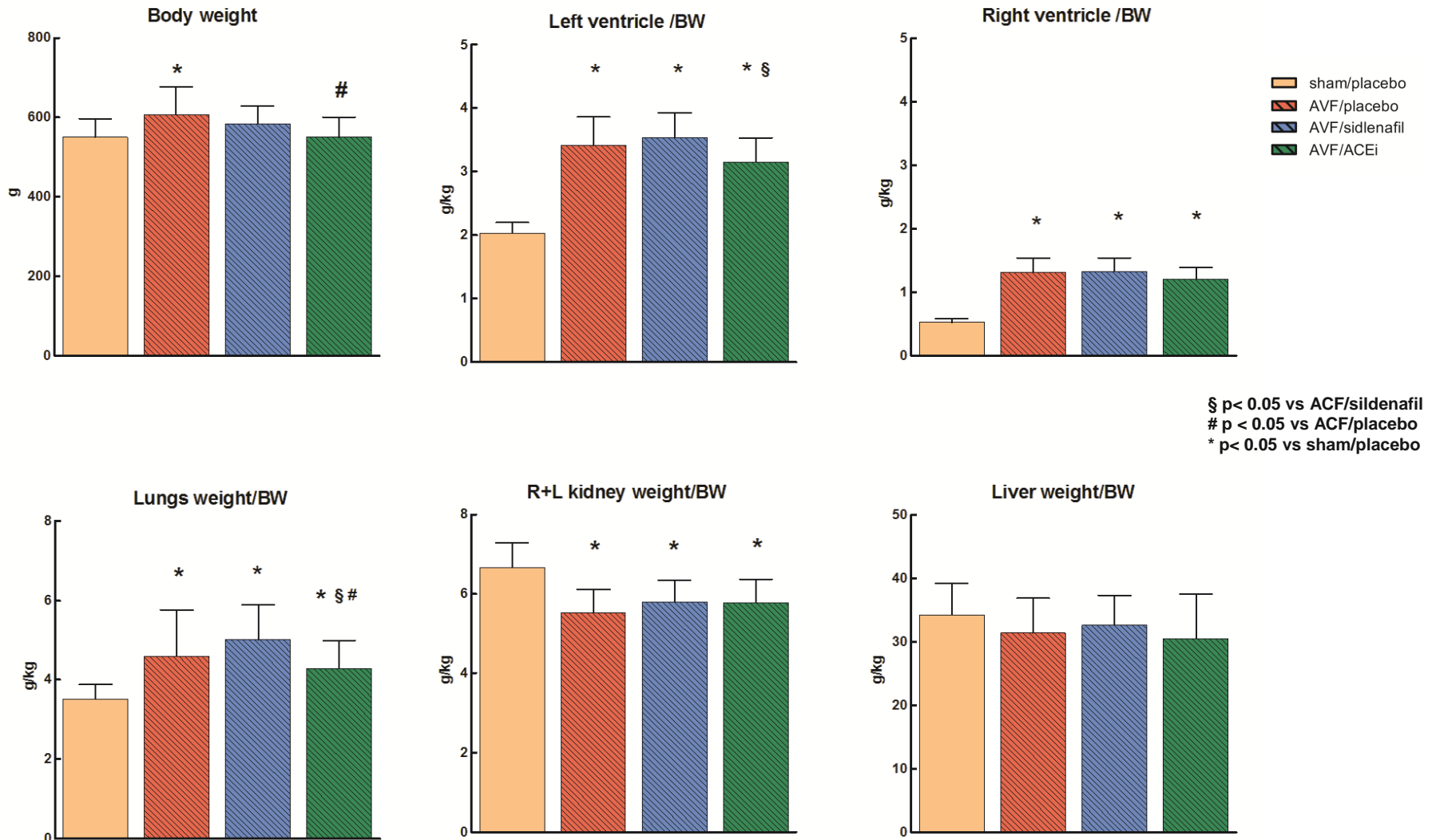
Globální longitudinální systolický strain pravé komory



Metody

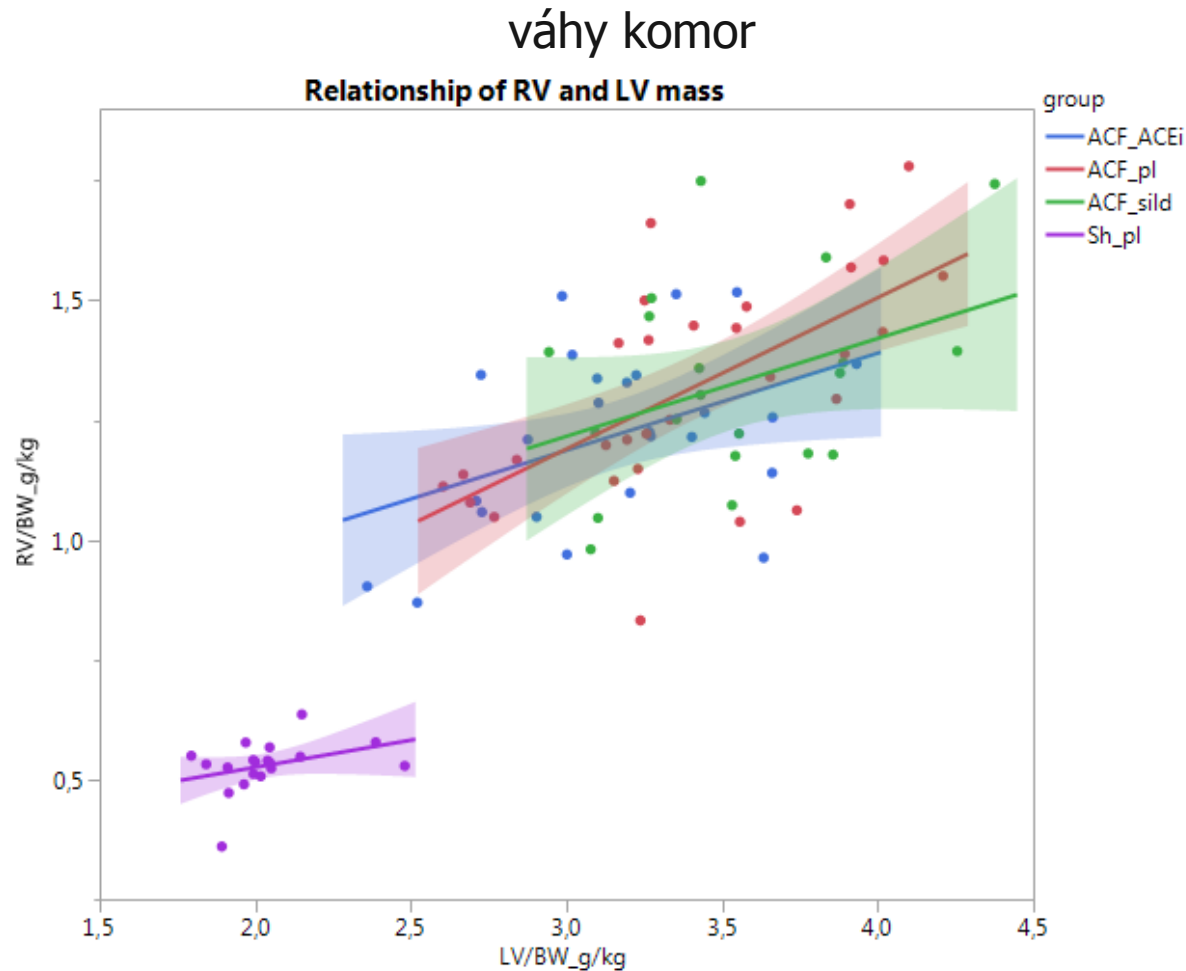


Váhy orgánů



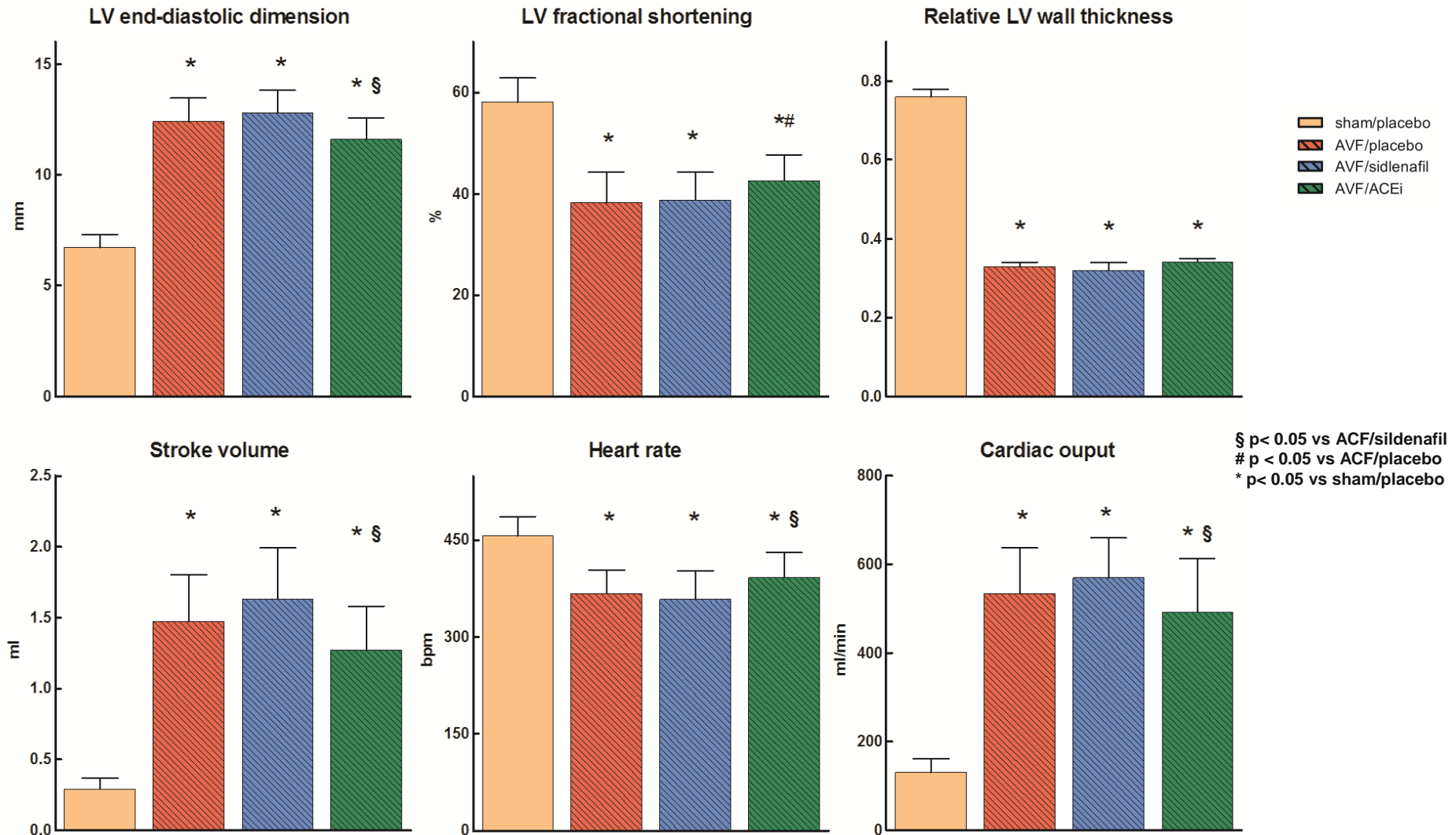
ACF: masivní hypertrofie PK a PK, snížená (!) váha ledvin, kongesce plic
ACEi snížil kongesci a hraničně i hypertrofii LK, sildenafil neměl žádný efekt

Vztah hypertrofie PK a LK dle terapie



váhy PK a LK korelovaly velmi dobře ve všech skupinách
léky neovlivnily tento vztah, tj. efekt nebyl více specifický pro jednu z komor

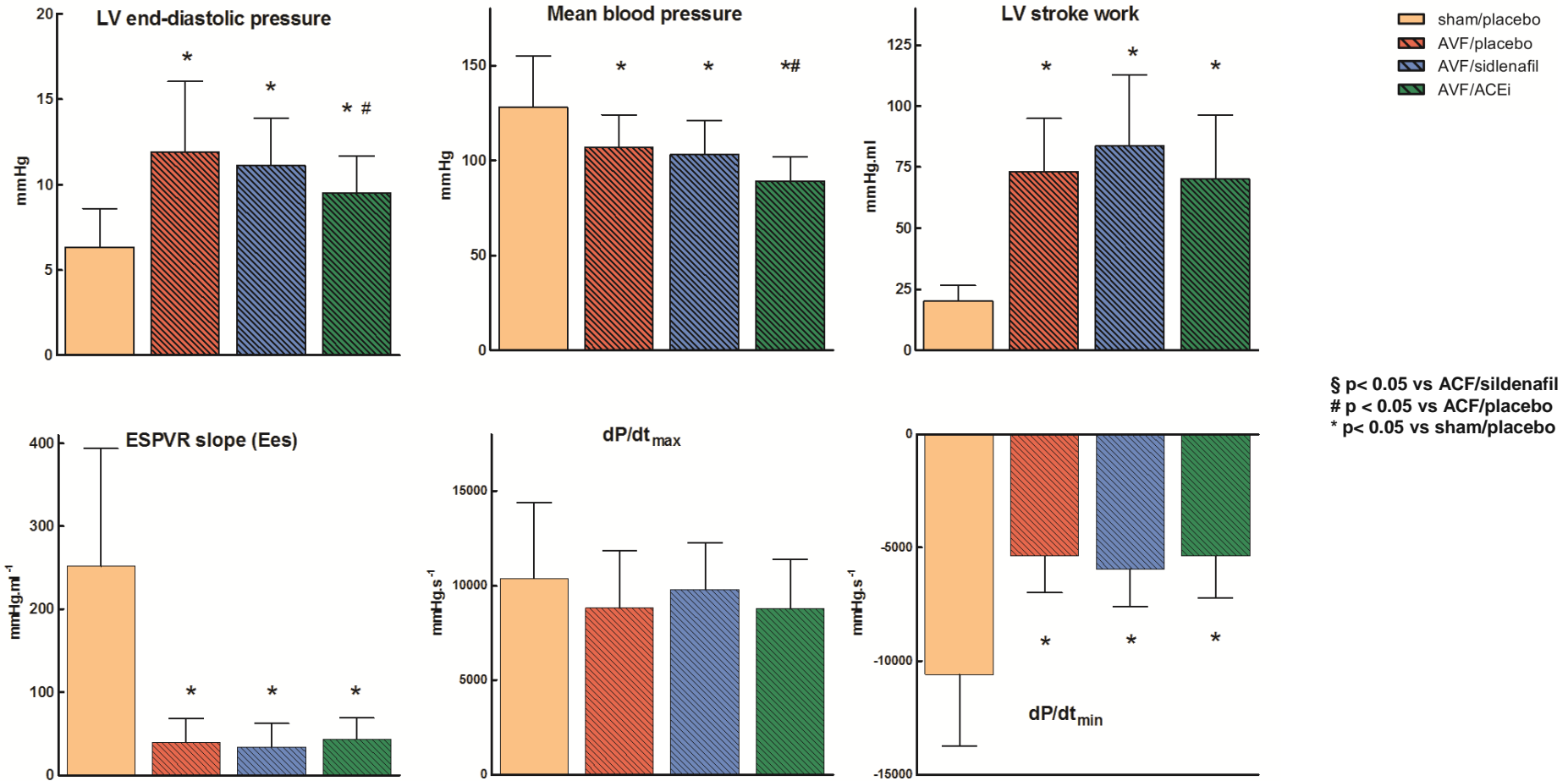
Echokardiografie levé komory



**ACF: významná dilatace LK, pokles systol. funkce a ztenčení stěn, 3 x vyšší srdeční výdej
sildenafil neměl žádný efekt**

ACEi vedl k zlepšení systolické funkce LK, trend menší dilataci a nižšími srdeč. výdeji

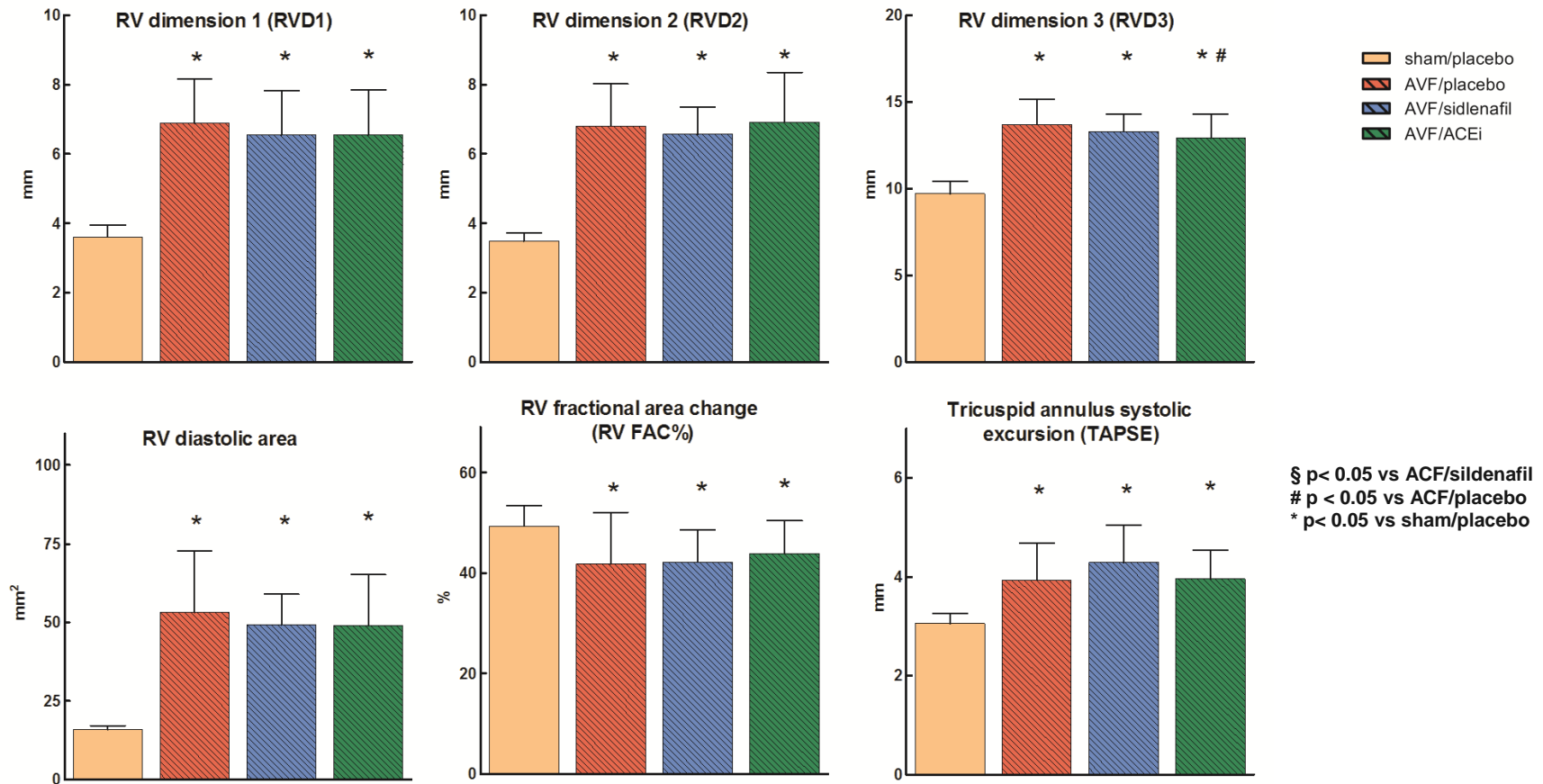
Hemodynamika levé komory



**ACF: významně vyšší preload, ale nižší afterload, 4x větší práce
snížená systolická funkce (Ees) a relaxace LK**

léky neovlivnily funkci komory, ale ACEi snížil tlak v komoře

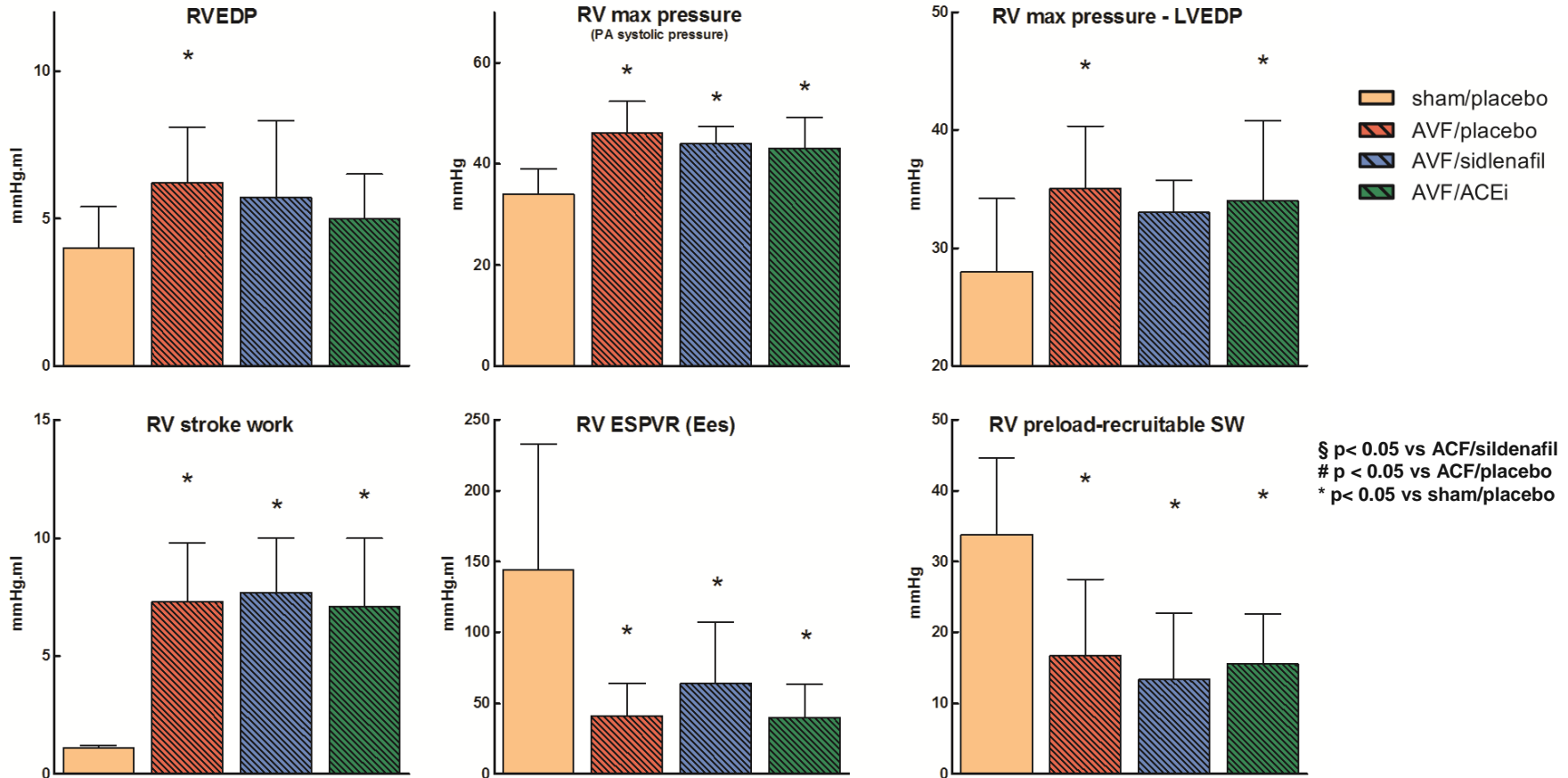
Echokardiografie pravé komory



ACF: významná dilatace PK
pokles globální systolické funkce PK (RV FAC) ale vzestup TAPSE

sildenafil ani ACEi nevedl k zlepšení systolické funkce PK

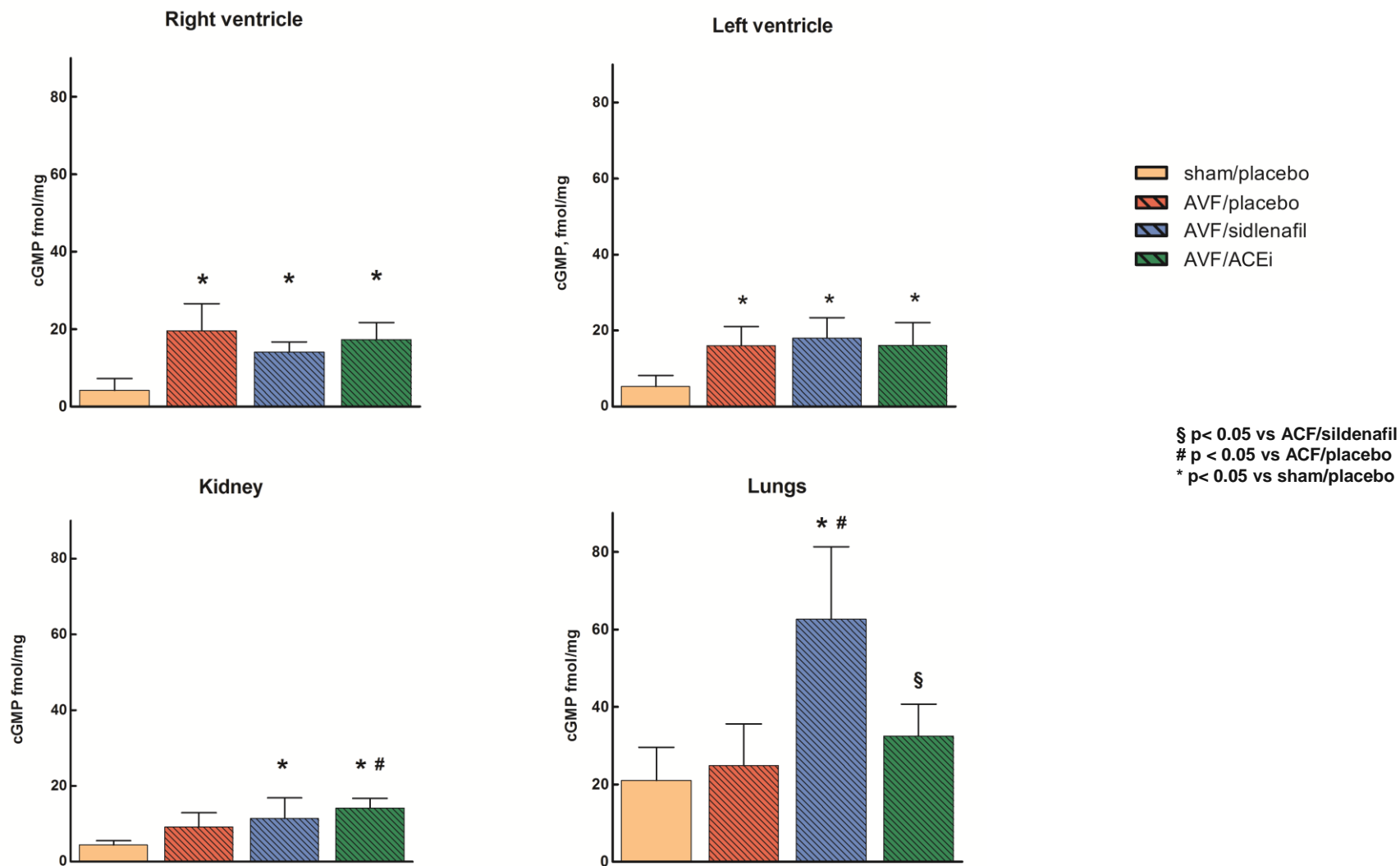
Hemodynamika pravé komory



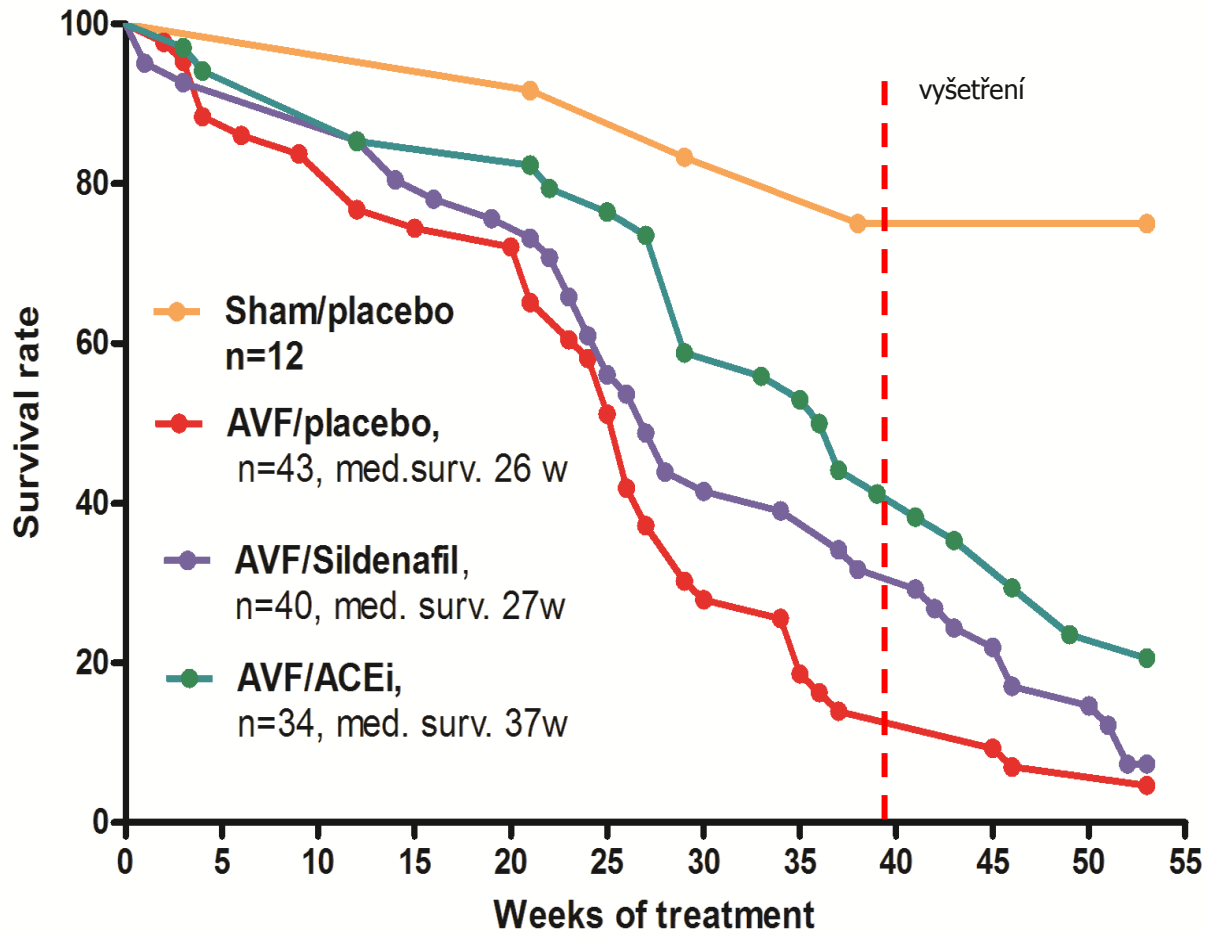
jen mírně vyšší preload, vyšší afterload pro prekapilární i postkapilární plicní hypertenzi
ACF: 7x větší práce (SW), snížení Ees

sildenafil a ACEi snížily plicní tlak PK, ale ne systolickou funkci

Efekt léčby na tkáňové hladiny cGMP



Dlouhodobé přežití



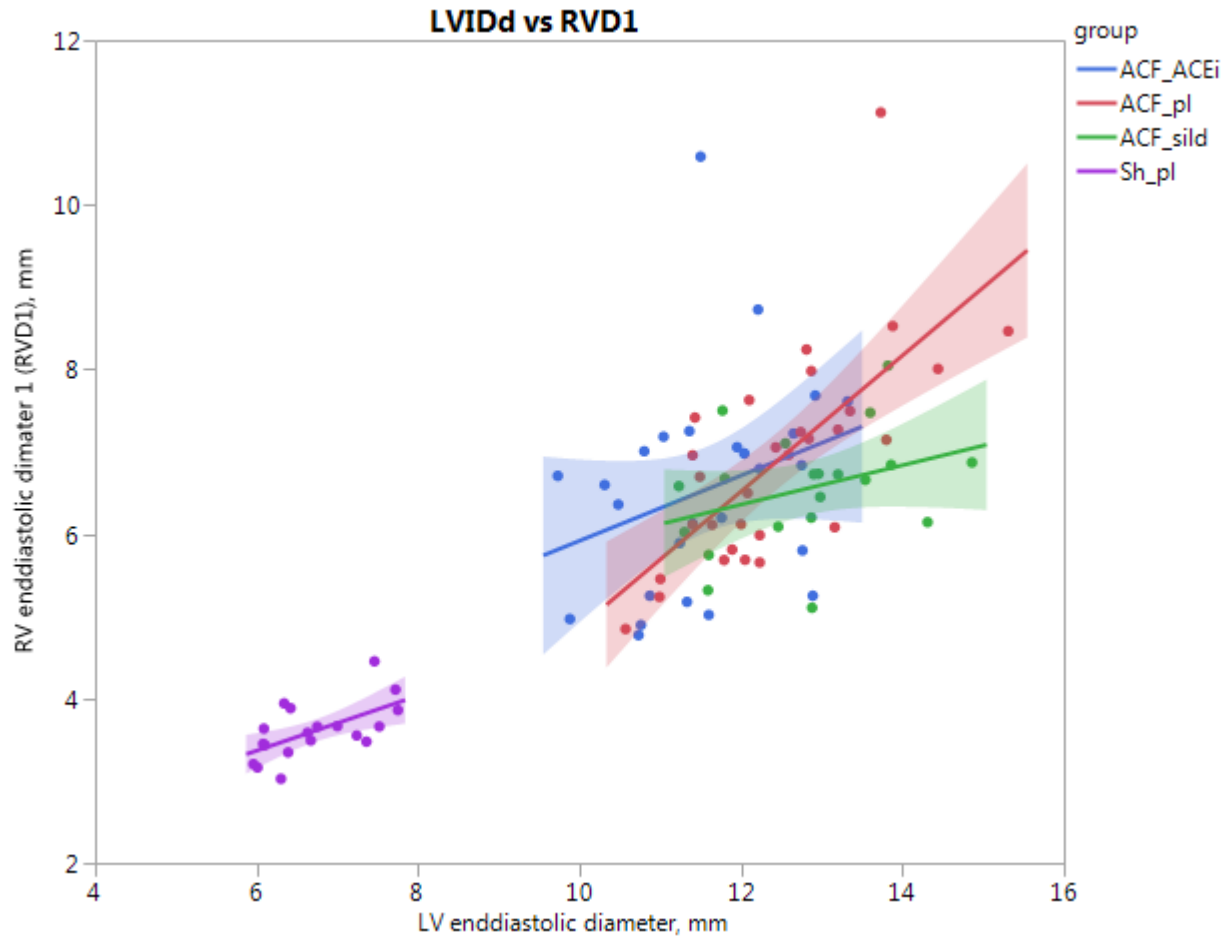
ACF: 90% mortalita v 55 týdnu
trend k zlepšenému přežití po sildenafilu
zlepšené přežití po ACEi

Závěry

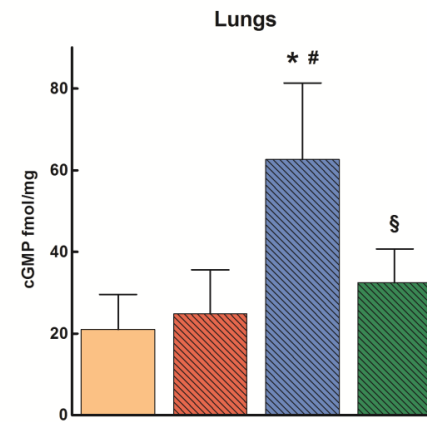
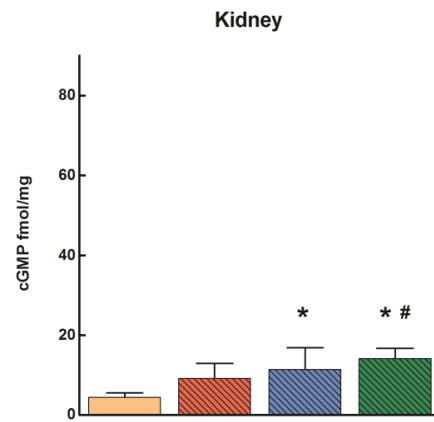
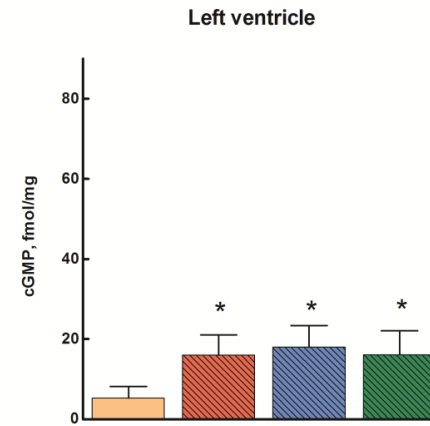
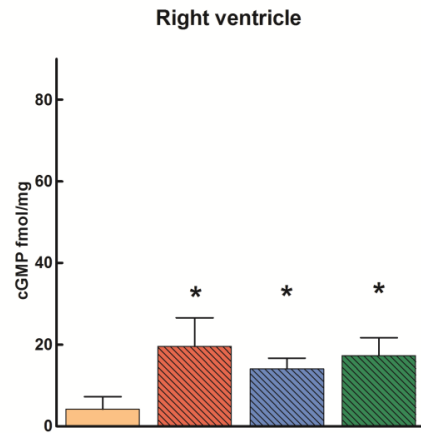
- 1) Pravá komora je u ACF relativně více zatížená u VO (SW 7x více, vs LK: 4x více), přesto snáší přetížení snáší lépe než levá
- 2) TAPSE je ovlivněno dilatací komory a nadhodnocuje systolickou funkci PK (nikoliv RV FAC %)... není přesný ukazatel funkce PK
- 3) PDE5i masivně zvyšuje cGMP v plicích, ale ne v myokardu či ledvinách
- 4) ACEi snižují stupeň kongesce a hypertrofie LK a zlepšují přežití u ACF,
- 5) PDE5i má neutrální efekt na přežití, morfologii funkci pravé či levé komory

Děkuji za pozornost

LV hemodynamics



Závěry



Úvod

ACE inhibitory: příznivý efekt na remodelaci LK a fibrózu myokardu

- u tlakového přetížení
- po infarktu myokardu

zdali mají **ACEi pozitivní efekt i u objemového přetížení není jasné**

Morbidita a mortalita u CHF je výsledek

- aktuálního hemodynamického postižení
- chronické remodelace srdce (arytmie, kontraktilita)
- změn funkce ledvin a dalších orgánů

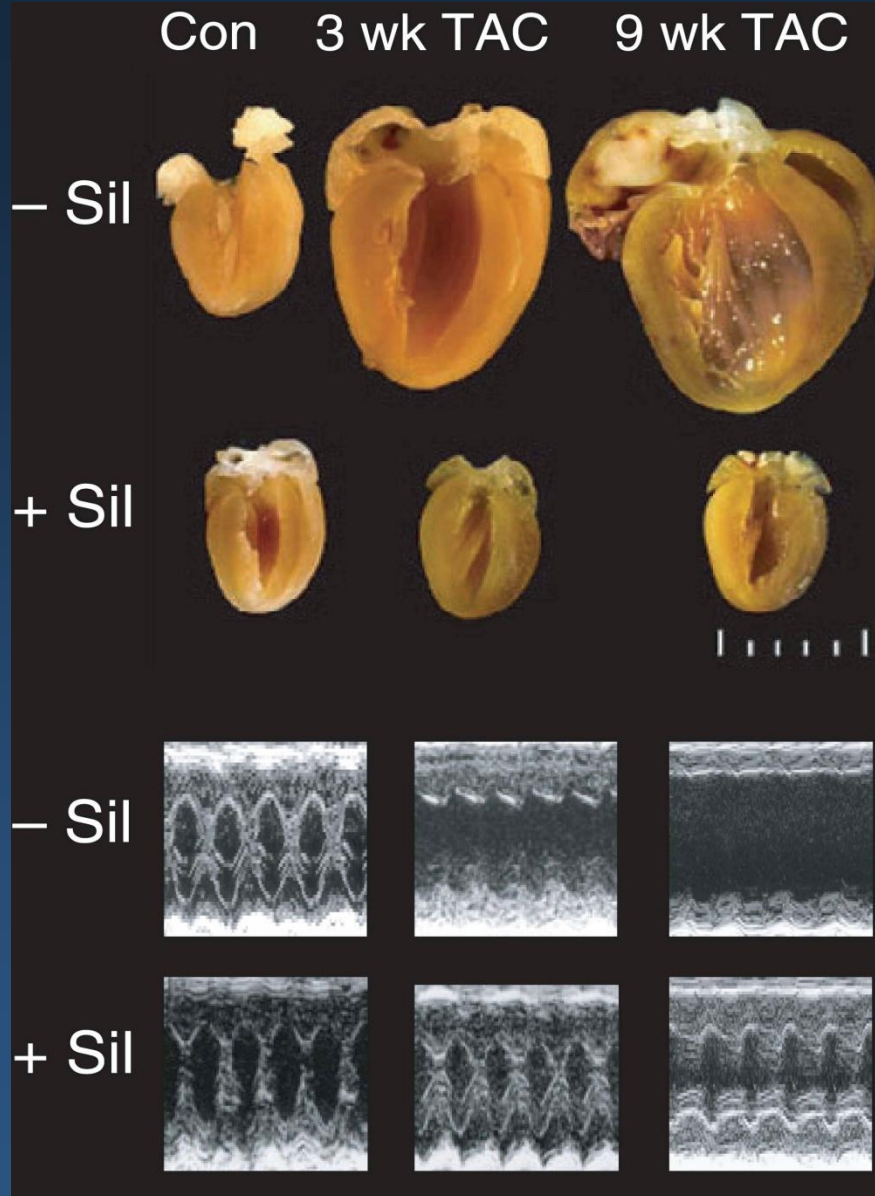
relativní efekt ACEi na tyto komponenty srdečního selhání v důsledku obj. přetížení není znám

Závěry

VO model ChSS je vhodný nejen ke studiu excentrické remodelace LK, ale i k modelování kardiorenálních interakcí u srdečního selhání

I přes malý vliv na hemodynamiku a remodelaci levé komory, ACEi mají velmi příznivý efekt na dlouhodobé přežití u VO-ChSS modelu

Přeživač benefit je na vrub zlepšení renální hemodynamiky a snížení renální aktivace RAS



- PDE5A působí pro-hypertroficky; (tlumí antihypertrofický signál cGMP)

- inhibice PDE5A zabraňuje rozvoji hypertrofie navozené tlakovým přetížením (podvaz aorty, TAC)

PDE5 inhibice může zbránit rozvoji hypertrofie na podkladě tlakového přetížení

- příznivý efekt u diastol. srdeč. selhání?

Mechanismy vzestupu PVR u chronického srdečního selhání

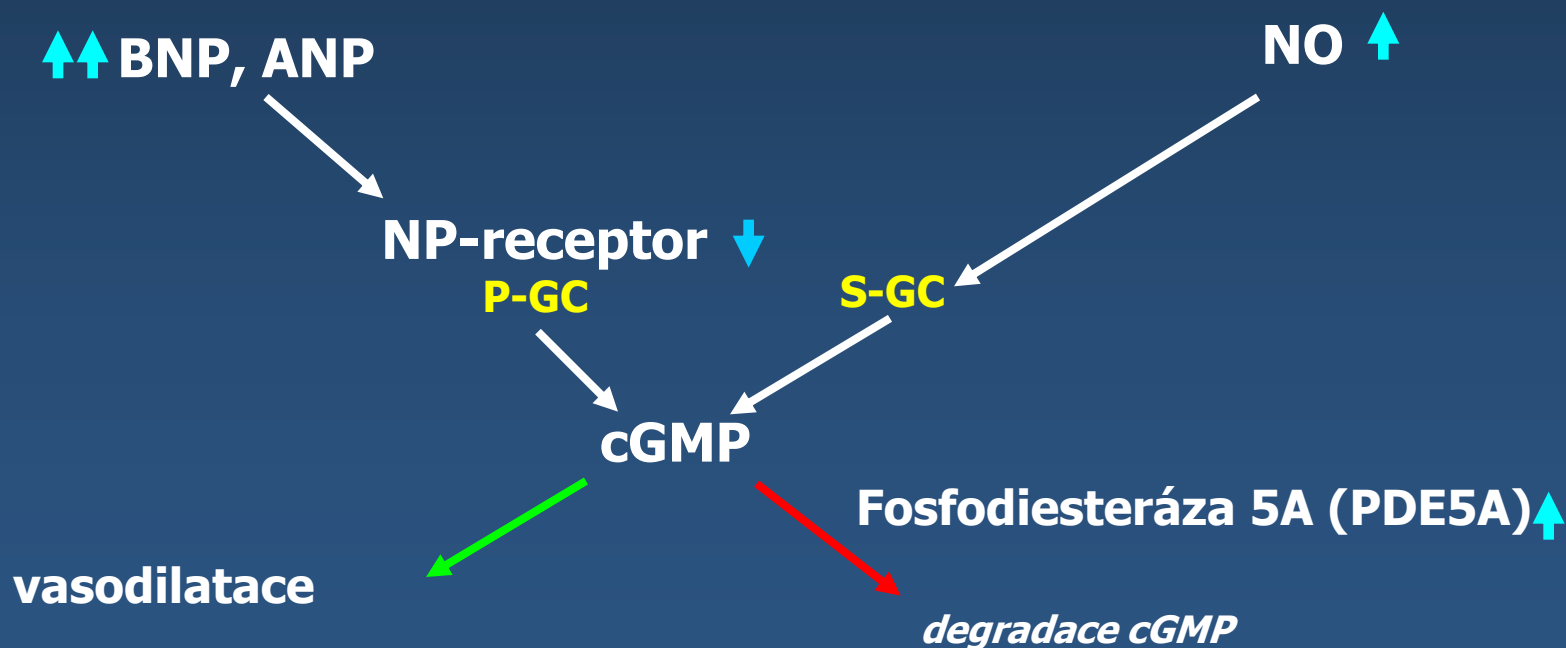
A) remodelace řečiště

zesílení arterioli, rarefakce ?(vyřídnutí cév)

B) endoteliální dysfunkce plicní cirkulace

- ↑ Endotelin-1, ↓ PGI₁

-dysregulace NO/cGMP kaskády, možná role natriuretických peptidů



Mechanismy vzestupu PVR u chronického srdečního selhání

A) remodelace řečiště

zesílení arterioli, rarefakce ?(vyřídnutí cév)

B) endoteliální dysfunkce plicní cirkulace

- ↑ Endotelin-1, ↓ PGI₁

-dysregulace NO/cGMP kaskády, možná role natriuretických peptidů

