

ABSTRAKT

Plicní hypertenze je skupina onemocnění charakterizovaná zvýšeným středním tlakem v plicnici. Zvláště u skupiny 2, která je asociována se srdečními chorobami a je nejprevalentnější ze všech typů, a u skupiny 3, asociované s plicními chorobami, nebyla doposud vyvinuta žádná dostatečně efektivní léčba krom léčby základního onemocnění, což je v řadě případů problematické. Dehydroepiandrosteron sulfát (DHEA S) a statiny mají v některých ohledech rozdílné mechanismy fungování na plicní hypertenzi, nabízela se tedy otázka efektivity jejich kombinace na plicní hypertenzi oproti každé z látek samostatně. Abychom tuto hypotézu ověřili, vyvolali jsme plicní hypertenzi u dospělých samců potkanů třítydenní expozicí hypoxií (10 % O₂) a léčili je simvastatinem (60 mg/l) a DHEA S (100 mg/l) v pitné vodě, a to buď samostatně, nebo v kombinaci. Jak simvastatin, tak DHEA S snížily střední tlak v plicnici (z průměrné hodnoty \pm s.d. $34,4 \pm 4,4$ na $27,6 \pm 5,9$ a $26,7 \pm 4,8$ mmHg), jejich kombinace však nebyla účinnější ($26,7 \pm 7,9$ mmHg). Rozdíl ve stupni oxidačního stresu (indikovaného koncentrací malondialdehydplazmy), míře produkce superoxidu (elektronová paramagnetická rezonance) nebo hladinách oxidu dusnatého v krvi (chemiluminiscence) nevysvětlovaly nedostatečnou aditivitu účinku DHEA S a simvastatinu na plicní hypertenzi. Navrhujeme, že hlavním mechanismem působení obou léčiv na plicní hypertenzi by mohl být jejich inhibiční účinek na 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzym A reduktázu, čímž by se vysvětlovala absence aditivity jejich účinku.

Rozvoj plicní hypertenze může být i nežádoucím efektem léků podávaných pro léčbu jiných onemocnění. Jedním z nových typů léčiv, jejichž mechanismus účinku má společné prvky s mechanismy plicní hypertenze, jsou stabilizátoryfaktorů indukovatelných hypoxií (HIF), vyvíjené pro použití při anémiích. Proto jsme testovali hypotézu, že vedlejším účinkem roxadustatu z této skupiny může být plicní hypertenze. Použili jsme izolované, bezbuněčným roztokem perfundované plíce laboratorního potkana. Zjistili jsme, že plicní cévní odpor (měřený jako vztah perfuzního tlaku a průtoku) je roxadustatem zvýšen, a to už po krátké expozici, kdy se ještě neprojevil vliv roxadustatu na hematokrit. Riziko plicní hypertenze při léčbě roxadustatem, je tedy reálné (byť nikoliv enormní) a je na místě ho sledovat. Vazokonstrikční reaktivita na akutní hypoxické podněty nebyla roxadustatem signifikantně ovlivněna. HIF se tedy asi příliš neuplatňuje v mechanismu hypoxické plicní vazokonstrikce.

Z důvodu vysoké prevalence plicní hypertenze asociované se srdečním onemocněním, která je navíc málo prozkoumaná, a to zčásti i kvůli náročnosti dostupných experimentálních modelů,

bylo třetím cílem práce vytvořit a charakterizovat technicky jednoduchý model tohoto typu plicní hypertenze. Podstata metody spočívá v tom, že se zmenšení průřezu vzestupné aorty nedosahuje zevní svorkou (jako v dosavadních technikách vyžadujících otevření hrudníku), nýbrž částečnou intravaskulární obstrukcí pouhým povrchovým přístupem přes a. carotis (tedy bez otevření hrudníku). Zaslepená hadička se touto cestou zavede těsně nad aortální chlopeň laboratorního potkana, kde zvyšuje odpor v aortě a tedy afterload levé komory. Ukázali jsme, že tato procedura je nejen poměrně snadná, ale také že po třech týdnech od zavedení hadičky skutečně působí tlakové přetížení levého srdce (tlak v levé síni na konci diastoly $1,3 \pm 0,2$ mmHg, oproti $0,4 \pm 0,3$ mmHg u kontrol, $P < 0,0001$). Přítomnost plicní hypertenze byla dokumentována měřením tlaku v plicnici katetrizací in vivo ($22,3 \pm 2,3$ vs. $16,9 \pm 2,7$ mmHg, $P = 0,0282$) a detekcí hypertrofie pravé komory a zvýšené muskularizace periferních plicních cév. Podíl vazokonstrikce a prekapilárního cévního segmentu na zvýšené plicní cévní rezistenci byl prokázán normalizací rezistence pomocí vazodilatátoru, nitroprusidu sodného, a technikou arteriální okluze v izolovaných plicích. Intravaskulární částečná obstrukce aorty tak nabízí nenáročný model plicní hypertenze vyvolané onemocněním levého srdce, který má vazokonstrikční a prekapilární složku. Jde tedy o nový praktický model plicní hypertenze 2. typu s jasnou prekapilární komponentou, který může být využit pro další studium mechanismů a možných intervencí u této klinicky nejobvyklejší formy plicní hypertenze.

Klíčová slova

Plicní hypertenze, statin, Dehydroepiandrosteron, hypoxií-inducibilní faktor, přetížení levé komory srdeční, potkan, skupina 2 plicní hypertenze, srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, plicní vaskulární reaktivita