

Politerapia — optymalna odpowiedź na progresję tętniczego nadciśnienia płucnego, czyli „w drużynie siła”

Ilona Skoczylas, Alicja Nowowiejska-Wiewióra, Aleksandra Majsnerowska

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego,
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Streszczenie

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) jest rzadką patologią dotyczącą krążenia płucnego, polegającą na postępującym wzroście płucnego oporu naczyniowego (PVR), co w konsekwencji prowadzi do niewydolności prawej komory serca i zgonu. Przez wiele lat nadciśnienie płucne było ciężką, nieuleczalną chorobą, doprowadzającą w krótkim czasie do śmierci chorego. Jednak w ostatnich latach dzięki wprowadzeniu nowych leków, które znalazły miejsce w wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia płucnego, jak również ich zdecydowanie większej dostępności dzięki programowi lekowemu Narodowego Funduszu Zdrowia możliwości wczesnego, skutecznego leczenia PAH są coraz większe.

W pracy przedstawiono przypadek młodej chorej z ciężkim idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym początkowo poddanej monoterapii sildenafilem, a następnie w związku z pogorszeniem stanu klinicznego terapii trójlekowej (sildenafil, bosentan, prostacyklina) z dobrym efektem. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 5: 305–309)

Słowa kluczowe: tętnicze nadciśnienie płucne, niewydolność prawej komory, swoista terapia PAH, leczenie skojarzone

Wstęp

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) jest rzadką patologią dotyczącą krążenia płucnego, polegającą na postępującym wzroście płucnego oporu naczyniowego (PVR, *pulmonary vascular resistance*), co w konsekwencji prowadzi do niewydolności prawej komory serca i zgonu [1, 2]. Rozpoznanie idiopatycznej postaci tej choroby (IPAH, *idiopathic pulmonary arterial hypertension*) wymaga przeprowadzenia pełnej diagnostyki wykluczającej inne przyczyny nadciśnienia płucnego i wiąże się w dalszym ciągu z niekorzystnym rokowaniem [1–3].

Dzięki poznaniu patomechanizmu choroby i wprowadzeniu leków „celowanych” na tętniczki płucne udało się zatrzymać postęp choroby, zmniejszyć śmiertelność i poprawić rokowanie [1, 4].

Zgodnie z nowymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) istnieje możliwość leczenia skojarzonego, czyli jednoczesnego stosowania kilku grup leków swoistych dla IPAH. Politerapia jest szczególnie ważną opcją leczenia u najcięższej chorych, pozostających w IV klasie czynnościowej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [2, 5, 6].

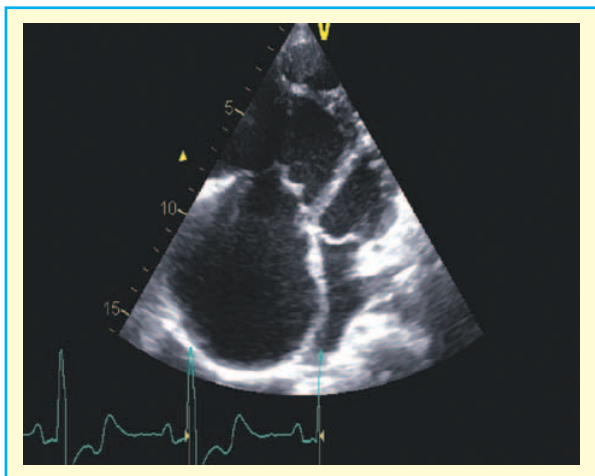
Adres do korespondencji: Dr n. med. Ilona Skoczylas, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, e-mail: iskoczylas@o2.pl

Opis przypadku

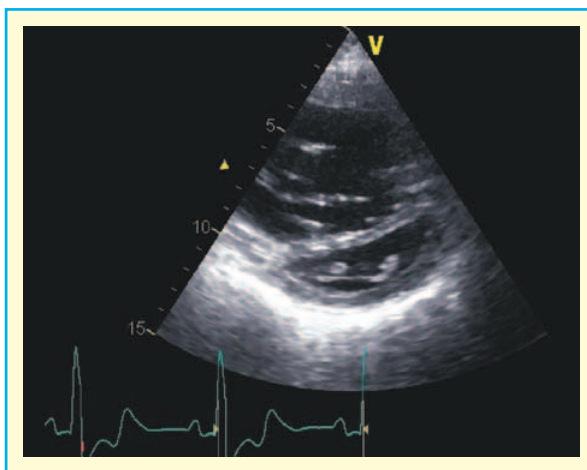
W pracy przedstawiono przypadek 39-letniej chorej leczonej w III Klinice Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze z rozpoznaniem w 2007 roku idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym. Nadciśnienie płucne zdiagnozowano na podstawie cewnikowania prawego serca (RHC, *right heart catheterization*), stwierdzając średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary arteria pressure*) równe 44 mm Hg, nieulegające odwróceniu po próbie wazodylatacyjnej z użyciem tlenu azotu. Chora pozostawała wówczas w III klasie czynnościowej według WHO. W badaniu echokardiograficznym (ECHO) serca stwierdzono powiększoną do 5,0 cm prawą komorę (RV, *right ventricle*), średniego stopnia niedomykalność zastawki trójdzielnej, wyraźnie skrócony (do 50 ms) czas akceleracji wyrzutu płucnego (AcT, *acceleration time*), poszerzoną żyłę główną dolną do 24/20 mm oraz estymowane ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP, *right ventricular systolic pressure*) wynoszące 95 mm Hg (ryc. 1, 2).

Początkowo w leczeniu stosowano sildenafil (50 mg na dobę) i acenokumarol z zalecaną wartością międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) w zakresie 2,0–3,0. Stan pacjentki uległ subiektywnej poprawie, uzyskano zmniejszenie duszności i poprawę tolerancji wysiłku.

Po 12 miesiącach obserwacji chorą hospitalizowano w celu wykonania badań kontrolnych. W badaniu ECHO serca stwierdzono progresję wymiaru RV do 5,6 cm, natomiast pozostałe oceniane pa-



Rycina 1. Prawa komora w projekcji czterojamowej koniuszkowej — 4C



Rycina 2. Prawa komora w projekcji przymostkowej (SAX)

rametry echokardiograficzne nie uległy zmianie. Podczas RHC wykazano wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej do 53 mm Hg. Wykonano także test 6-minutowego chodu (6 MWD, *6-min walking distance*). Pacjentka pokonała dystans 346 m, w trakcie którego obserwowano duszność i zmęczenie oraz lekki ból w klatce piersiowej, ocenione przez chorą na 4 punkty w skali Borga. Pacjentka została włączona do zaślepienia badania klinicznego z zastosowaniem antagonisty receptora endoteliny/placebo. Do leczenia dodano także spironolakton w dawce 50 mg/dobę. Chorą w stanie stabilnym wypisano do domu.

W listopadzie 2008 roku (18. miesiąc obserwacji) pacjentkę zakwalifikowano do leczenia sildenafilem (60 mg na dobę w 3 dawkach) w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”. Po 6 miesiącach (24. miesiąc obserwacji) chorą hospitalizowano w celu wykonania badań kontrolnych. Wartości ciśnień w tętnicy płucnej ocenione podczas cewnikowania serca, a także ECHO serca nie uległy zmianie. Obserwowano przyrost dystansu w teście 6-minutowego marszu o 57 m. Utrzymano dotychczasowe leczenie.

Po 4 kolejnych miesiącach (28. miesiąc obserwacji) chorą przyjęto do Kliniki w trybie pilnym z powodu dekomensacji układu sercowo-naczyniowego i niewydolności oddechowej. Przy przyjęciu pacjentka była w stanie ciężkim, z nasiloną dusznością spoczynkową, ocenioną na IV klasę czynnościową według WHO. Wartości ciśnienia systemowego utrzymywały się na poziomie 90/65 mm Hg. Do leczenia włączono dobutaminę, diuretyki i stałą tlenoterapię. Ze względu na ciężki stan chorej nie

Tabela 1. Farmakoterapia chorej w latach 2007–2010

	2007	2008	2009	2010
Sildenafil	✓	✓	✓	✓
Antagonista receptora endoteliny (badanie kliniczne)		✓*	✓	✓
Iloprost			✓	
Treprostinil sodu				✓

*Antagonista receptora endoteliny/placebo

wykonywano cewnikowania prawego serca. W badaniu ECHO serca nie stwierdzono istotnych zmian w porównaniu z poprzednimi badaniami. Stwierdzono wysokie stężenie peptydu natriuretycznego (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — 3495 pg/ml. W ramach badania klinicznego chorą włączono do „ramienia” leczenia antagonistą receptora endoteliny w maksymalnie tolerowanych dawkach. Stan pacjentki ustabilizował się. Po kilku dniach doszło do kolejnej dekompensacji układu sercowo-naczyniowego ze spadkiem ciśnienia systemowego do 70/30 mm Hg, tachykardią zatokową do 150/min i niewydolnością oddechową z saturacją krwi tętniczej 68%. Zdecydowano o włączeniu do leczenia prostacykliny w inhalacji wziewnej — zastosowano iloprost (ampułki 10 µg), uzyskując po kilku minutach poprawę stanu klinicznego, wzrost saturacji do 96% i ustąpienie duszności spoczynkowej. W stanie stabilnym (III klasa czynnościowa wg WHO), z zaleceniem terapii trójlekowej — sildenafil 60 mg/dobę, antagonistą endoteliny (badanie kliniczne) 10 mg i iloprost 6 inhalacji/dobę, oraz przewlekłej domowej tlenoterapii i leczenia przeciwkrzepliwego chorą wypisano do domu. Stan pacjentki konsultowano z zespołem kardiochirurgów, którzy zalecili dalszą intensywną farmakoterapię, nie kwalifikując chorej na obecnym etapie do przeszczepu płuc.

Pojawiły się problemy natury psychicznej. Pacjentka zmęczona chorobą, tracąc nadzieję w skuteczność leczenia, odmówiła jakiegokolwiek aktywności fizycznej i rehabilitacji, jak również konsultacji psychiatrycznej.

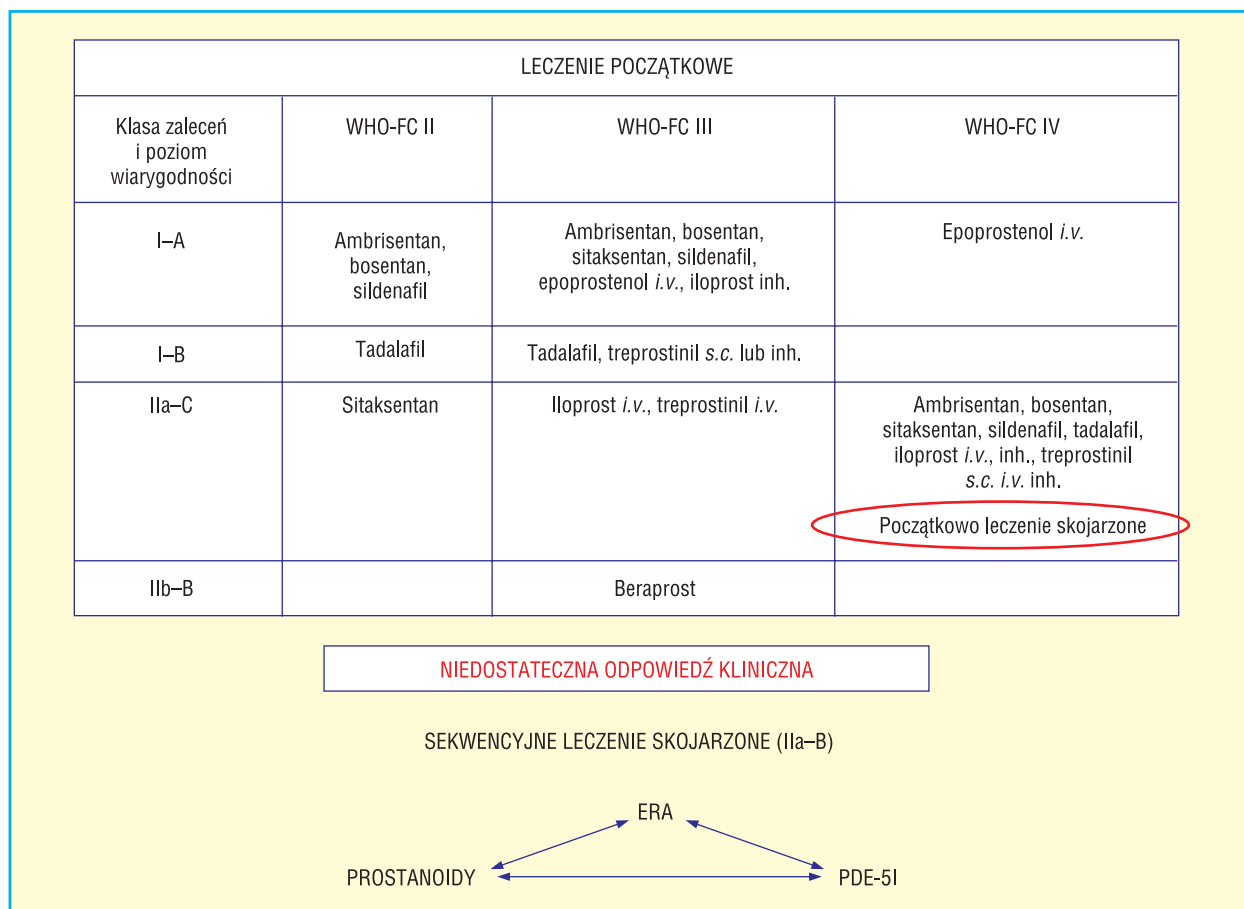
Przy dużym wsparciu rodziny udało się ustabilizować stan emocjonalny chorej. Po 12 miesiącach (40. miesiąc obserwacji) pacjentkę przyjęto do Kliniki z powodu braku poprawy przy stosowaniu dotychczasowego leczenia (na wcześniejszą hospitalizację chora nie wyraziła zgody). Pacjentka w dalszym ciągu pozostawała w III klasie czynnościowej według WHO, testu 6 MWD nie wykonano (chora leżąca), utrzymywały się wysokie wartości NT-pro BNP — 2395 pg/ml. W badaniu ECHO serca stwierdzono,

jak poprzednio, znacznie powiększoną RV (5,4 cm) uciskającą na lewą komorę serca, z RVSP wynoszącym 90 mm Hg. W ramach terapii drugiego rzutu Programu Lekowego NFZ leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego zamieniono wziewny iloprost na prostacyklinę podawaną podskórnie — treprostinil sodu w pompie z ciągłym wlewem. Lek włączono 9 września 2010 roku, eskalując dawkę 2-krotnie w ciągu doby. Pozwoliło to, przy dobrej tolerancji leku, na poprawę stanu chorej (obserwowano spadek wartości NT-pro BNP z 2395 do 188 pg/ml!). Obecnie, miesiąc po włączeniu do leczenia treprostinilu sodu, chora pozostaje w dobrym stanie (klasa czynnościowa II/III wg WHO), rozpoczęła aktywną rehabilitację, zdecydowanie poprawiła się także jej kondycja psychiczna (tab. 1).

Dyskusja

Kilkanaście lat temu PAH było ciężką, nieuleczalną chorobą, związaną z krótkim czasem przeżycia. U pacjentów nieleczonych średnie przeżycie, uzależnione od klasy czynnościowej według WHO, wynosiło od kilku miesięcy do 4–5 lat [3]. Wraz z upływem czasu zaczęły pojawiać się leki skutecznie kontrolujące przebieg choroby. Po erze blokerów kanałów wapniowych przyszedł czas na leki swoiste w terapii PAH [1, 4, 7, 8]. Dzięki poznaniu patomechanizmu choroby można stosować terapię „celowaną” na tętniczki płucne, doprowadzając tym samym do zahamowania postępu PAH, polepszenia jakości życia i, co najważniejsze, zmniejszenia śmiertelności w tej w dalszym ciągu nieuleczalnej chorobie [1, 4].

W patogenezie IPAH zasadnicze znaczenie ma uszkodzenie i dysfunkcja wydzielnicza śródbłonna tętniczek płucnych, polegająca na zaburzeniu równowagi między śródbłonkowymi czynnikami rozszerzającymi, jak prostacyklina czy tlenek azotu, a czynnikami naczynioskurczowymi, jak endotelina czy tromboksan, ze zdecydowaną przewagą tych drugich, co w konsekwencji prowadzi do niekontrolowanej proliferacji i przerostu mięśni gładkich ścian tętniczek płucnych. W związku z tym celem



Rycina 3. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; PDE-5I (*phosphodiesterase type 5 inhibitor*) — inhibitor fosfodiesterazy typu 5; WHO-FC (*WHO-functional class*) — klasa czynnościowa według WHO

leczenia IPAH jest hamowanie proliferacji komórek i „sprzyjanie” rozkurczowi tętniczek płucnych. Każda z trzech grup leków swoistych stosowanych w leczeniu IPAH, to jest inhibitory fosfodiesterazy typu 5 — sildenafil, tadalafil, antagoniści receptora endoteliny — bosentan, sitaksentan, ambrisentan czy analogi prostacykliny — iloprost, treprostinil, działając w „pojedynkę” charakteryzuje się dużą skutecznością, a stosowanie ich w leczeniu skojarzonym potęguje ten efekt. Przeprowadzono wiele badań potwierdzających skuteczność politerapii [5, 6, 9–11]. Zgodnie z nowymi wytycznymi ESC leczenie skojarzone jest zalecaną formą terapii u chorych z niedostateczną odpowiedzią kliniczną na monoterapię (klasa zaleceń IIa–B) i atrakcyjną alternatywą leczenia pierwszego rzutu u pacjentów w najcięższym stanie pozostających w IV klasie czynnościowej (klasa zaleceń IIa–C) (ryc. 3) [2].

W przypadku niepowodzenia leczenia skojarzonego (problem dotyczy ok. 25% pacjentów z IPAH)

ważną, ostateczną opcją terapii pozostaje transplantacja płuc. Przeszczepy płuc mają ugruntowaną pozycję w leczeniu chorych z innymi przyczynami niewydolności oddechowej (np. włóknienia płuc), a coraz większe doświadczenie ośrodków transplantacyjnych napawa optymizmem i nadzieją na sukcesy również w grupie chorych z PAH [2, 11].

Dzięki wprowadzeniu przez NFZ w 2008 roku Programu Lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” i, co z tym związane, refundacji bardzo kosztownego leczenia sytuacja pacjentów z IPAH zdecydowanie się poprawiła. Obecnie Program Lekowy NFZ jest prowadzony w 18 ośrodkach leczących pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Mamy nadzieję, że wspólne działanie okaże się sukcesem, a jego najbardziej wymiernym efektem będzie to, co dla nas najważniejsze, czyli wydłużenie życia tym najczęściej młodym pacjentom.

Piśmiennictwo

1. Delcroix M., Spaas K., Quarck R. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension: a plea for earlier parenteral prostacyclin therapy. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18: 114, 253–259.
2. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. *Kardiolog. Pol.* 2009; 67 (supl. VII): 495–535.
3. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M., Bergofsky E.H. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 343–349.
4. Galie N., Manes A., Negro L., Palazzini M., Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 394–403.
5. Abraham T., Wu G., Vastey F., Rapp J., Saad N., Balmir E. Role of combination therapy in the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 390–404.
6. Hoeper M., Markevych I., Spiekerkoetter E. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 858–863.
7. Barst R.J., Galie N., Naeije R. Long term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1195–1120.
8. Simonneau G., Barst R.J., Galie N., Naeije R. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 800–804.
9. Ghofrani H.A., Rose F., Schermuly R.T., Olschewski H. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 158–164.
10. Hoeper M., Leuchte H., Halank M., Wilkens H. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Resp. J.* 2006; 4: 691–694.
11. Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S., Conte J.V. International guidelines for the selection of lung transplantation candidates: 2006 update — a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 745–755.
12. Simonneau G., Rubin L., Galie N. i wsp. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149: 521–530.