

Znaczna poprawa kliniczna pacjenta leczonego sildenafilem z powodu nadciśnienia płucnego związanego z nadciśnieniem wrotnym

Significant clinical improvement in a patient with portopulmonary hypertension
treated with sildenafil

Anna Daria Smukowska-Gorynia, Anna Ołasińska-Wiśniewska, Katarzyna Małaczyńska-Rajpold,
Magdalena Janus, Stanisław Jankiewicz, Anna Komosa, Aleksander Araszkiwicz,
Tatiana Mularek-Kubzdela

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkiewicza w Poznaniu

Streszczenie

W pracy zaprezentowano przypadek 59-letniego pacjenta z nadciśnieniem wrotnym w przebiegu marskości wątroby, u którego doszło do rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia pierwszego rzutu lekiem sildenafil w dawce 20 mg 3 razy/dobę w ramach Programu Narodowego Funduszu Zdrowia Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego. Po 6 miesiącach leczenia w badaniach kontrolnych stwierdzono znaczną poprawę kliniczną – zarówno wydolności fizycznej, jak i parametrów echokardiograficznych. Uzyskano także istotne obniżenie stężenia propeptydu natriuretycznego typu B.

Słowa kluczowe: nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym, sildenafil, leczenie

(Folia Cardiologica 2015; 10, 5: 364–367)

Wstęp

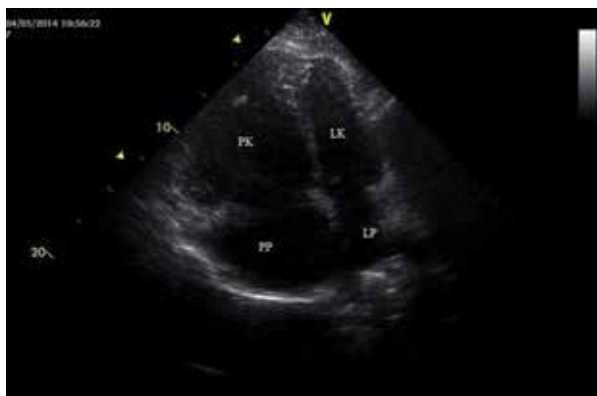
Nadciśnienie płucne (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) to stan, w którym w cewnikowaniu prawostronnym serca (RHC, *right heart catheterization*) stwierdza się średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary arterial pressure*) większe lub równe 25 mm Hg i opór płucny (PVR, *pulmonary vascular resistance*) większy niż $240 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$. Etiologia rozwoju PAH u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym pozostaje niejasna. Uważa się, że jedną z przyczyn mogą być toksyny pochodzące z przewodu pokarmowego, które nie są eliminowane przez niewydolną wątrobę i mogą prowadzić do uszkodzenia śródbłonna naczyń płucnych. Inną przyczyną może być stan krążenia hiperkinetycznego z podwyższonym rzutem serca, który indukuje PAH.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 59 lat z objawami niewydolności serca w III klasie czynnościowej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym został przyjęty na oddział w celu kwalifikacji do leczenia PAH. W wywiadzie stwierdzono: chorobę alkoholową, żylaki przełyku leczone endoskopowo, nadczynność tarczycy leczoną radiojodem. W wykonanych badaniach wykazano cechy typowe dla PAH. W echokardiografii (ryc. 1, 2) uwidoczniło się powiększoną prawą komorę (RV, *right ventricle*) (RV w projekcji przymostkowej w osi długiej 39 mm, RV w projekcji koniuszkowej 4-jamowej 65 mm, norma < 41 mm) o obniżonej kurczliwości (wychylenie skurczowe pierścienia trójdzielnego [TAPSE, *tricuspid annular plane*

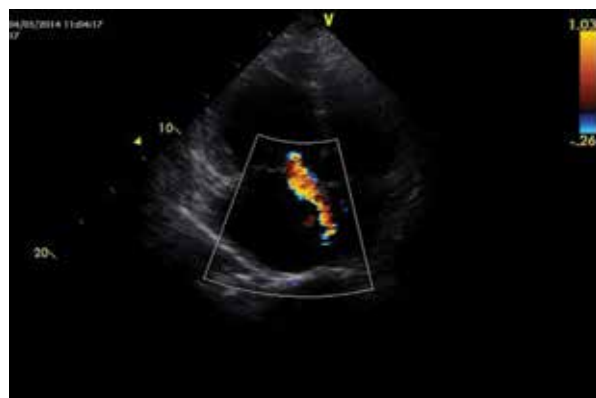


Rycina 1. Echokardiografia przed leczeniem sildenafiliem. Projektja przymostkowa w osi długiej – powiększona prawa komora (PK) uciska lewą komorę (LK), obecny paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej w czasie rozkurczu; LP – lewy przedsionek

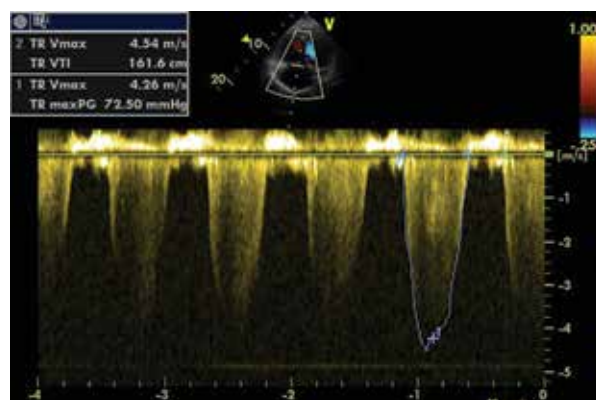


Rycina 2. Echokardiografia przed leczeniem sildenafiliem. Projektja koniuszkowa 4-jamowa – bardzo duża prawa komora (PK) (65 mm) i powiększony prawy przedsionek (PP), prawe jamy serca większe od lewych; LK – lewa komora; LP – lewy przedsionek

systolic excursion] 13 mm, norma > 15 mm, ale u większości zdrowych osób > 26 mm), uciskającą lewą komorę (wskaźnik ekscentryczności 1,65; norma < 1), istotną niedomykalność zastawki trójdzielnej (ryc. 3), ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP, *right ventricular systolic pressure*) 87 mm Hg (ryc. 4), szeroką żyłę główną dolną o słabej ruchomości oddechowej, paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej [1]. Elektrokardiografia wykazała: tachykardię zatokową 100/min, prawogram, blok prawej odnogi pęczka Hisa, cechy przerostu RV. Dystans w teście 6-minutowego chodu (6MWT, *6-minute walk test*) wynosił 300 m. W spiroergometrii $VO_2\max$ równe 13,9 ml/kg/min. Cewnikowanie prawostronne serca ujawniło mPAP równe 50 mm Hg, PVR wynoszące $840 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ (10,5 j. Wooda) i ciśnienie zaklinowania tętniczek płucnych



Rycina 3. Echokardiografia przed leczeniem sildenafiliem. Projektja koniuszkowa 4-jamowa – ciężka niedomykalność zastawki trójdzielnej (badanie metodą Dopplera znakowane kolorem)



Rycina 4. Echokardiografia przed leczeniem sildenafiliem. Projektja koniuszkowa 4-jamowa – fala zwrotna przez zastawkę trójdzielną w badaniu metodą Dopplera fali ciągłej; wyliczone ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP, *right ventricular systolic pressure*) 87 mm Hg (gradient maksymalny niedomykalności trójdzielnej 72 mm Hg + oszacowane ciśnienie w prawym przedsionku 15 mm Hg)

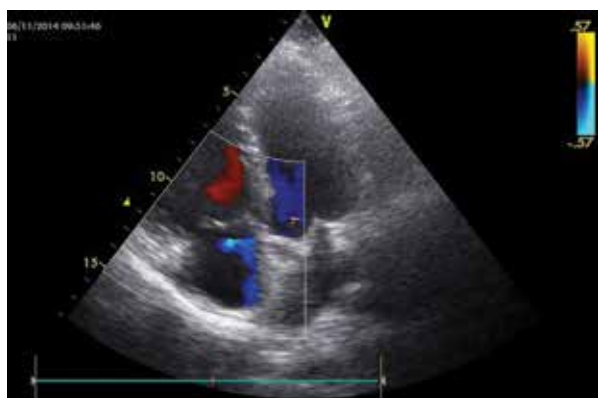
(PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) równe 4 mm Hg. Stężenie propeptydu natriuretycznego typu B (proBNP, *B-type natriuretic propeptide*) wynosiło 3555 pg/ml (norma < 125 pg/ml). Rezonans magnetyczny serca ujawnił powiększoną RV z pogrubiałą ścianą wolną i uogólnioną hipokinezą i frakcją wyrzutową prawej komory wynosząco 27,4%. Rozpoznano tętnicze nadciśnienie płucne przedwłośniczkowe [2] i wdrożono leczenie sildenafiliem w dawce 20 mg 3 razy/dobę. W wykonanych badaniach kontrolnych po 6 miesiącach stwierdzono znaczną poprawę kliniczną. Pacjent był już w II klasie czynnościowej według WHO, dystans w 6MWT wydłużył się do 525 m, $VO_2\max$ w spiroergometrii wzrosło do 19,1 ml/kg/min. Nastąpiła także istotna poprawa parametrów echokardiograficznych (ryc. 5, 6); stwierdzono: zmniejszenie RV (projektja przymostkowa



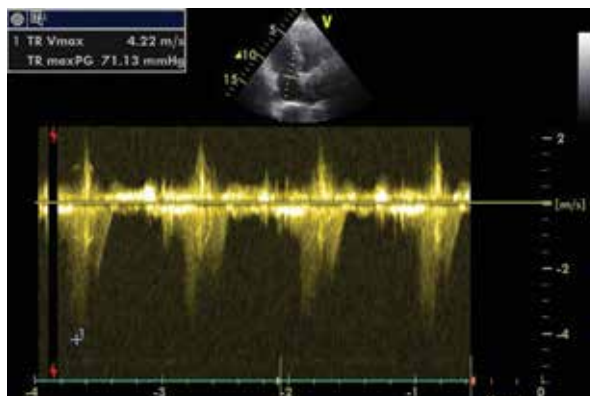
Rycina 5. Echokardiografia po 6 miesiącach leczenia sildenafiliem. Projektcja przymostkowa w osi długiej – prawidłowy kształt lewej komory (LK), bez ruchu paradoksalnego przegrody międzykomorowej w czasie rozkurczu, zmniejszenie prawej komory (PK) do 31 mm; LP – lewy przedsionek



Rycina 6. Echokardiografia po 6 miesiącach leczenia sildenafiliem. Projektcja koniuszkowa 4-jamowa – znaczne zmniejszenie prawej komory (PK) (41 mm), wymiar lewej komory (LK) zbliżony do wymiaru prawej; LP – lewy przedsionek; PP – prawy przedsionek



Rycina 7. Echokardiografia po 6 miesiącach leczenia sildenafiliem. Projektcja koniuszkowa 4-jamowa – umiarkowana niedomykalność zastawki trójdzielnej (badanie doplerowskie znakowane kolorem)



Rycina 8. Echokardiografia po 6 miesiącach leczenia sildenafiliem. Projektcja koniuszkowa 4-jamowa – fala zwrotna przez zastawkę trójdzielną w badaniu metoda Dopplera fali ciągłej; wyliczone ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP, *right ventricular systolic pressure*) 75 mm Hg (gradient maksymalny niedomykalności trójdzielnej 71 mm Hg + oszacowane ciśnienie w prawym przedsionku 4 mm Hg). Zwraca uwagę znaczne zmniejszenie spektrum przepływu zwrotnego przez zastawkę trójdzielną w porównaniu z badaniem sprzed leczenia

w osi długiej 31 mm, projekcja koniuszkowa 4-jamowa 41 mm, wskaźnik ekscentryczności 1,17) i niedomykalności zastawki trójdzielnej (ryc. 7), wartość RVSP równą 75 mm Hg (ryc. 8), znaczną poprawę kurczliwości RV (TAPSE 20 mm) oraz wąską, ruchomą oddechowo żyłą główną dolną. Stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal B-type natriuretic propeptide*) wynosiło 250 pg/ml.

Częstość PAH u chorych z nadciśnieniem wrotnym wynosi 1–5% [3]. Roczna śmiertelność pacjentów nieleczonych jest bardzo wysoka i mieści się w przedziale 24–60% [4]. U wszystkich wykazujących objawy pacjentów z chorobą wątroby oraz kandydatów do przeszczepienia wątroby należy wykonać badanie echokardiograficzne w kierunku PAH [2]. Następnie, w ośrodku referencyjnym, wykonuje się dalszą diagnostykę obejmującą RHC, a także inne badania pozwalające wykluczyć dominującą chorobę płuc, lewego serca lub etiologię zatorowo-zakrzepową. Obecnie, od stycznia 2014 roku, chorych z PAH i nadciśnieniem wrotnym można leczyć specyficznymi lekami – inhibitorami fosfodiesterazy 5 (sildenafil), antagonistami receptora endoteliny (bosentan, ambrisentan) oraz analogami prostacyklin (treprostinil, iloprost, epoprostenol) – w ramach Programu Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Leczeniem pierwszego rzutu PAH jest sildenafil podawany doustnie 3 razy/ /dobę; pozostałe leki stosuje się w terapii drugiego rzutu. W przypadku stwierdzenia pogorszenia stanu klinicznego należy wykonać powtórne badanie RHC. O pogorszeniu

wskazującym na potrzebę zmiany terapii na drugi rzut świadczy spełnienie co najmniej dwóch z trzech poniższych parametrów hemodynamicznych w trakcie leczenia lekiem pierwszego rzutu: 1) wskaźnik sercowy mniejszy lub równy 2,4 l/min/m², 2) średnie ciśnienie w prawym przedsionku ponad 10 mm Hg, 3) saturacja mieszanej krwi żyłnej mniejsza lub równa 65%.

W literaturze pojawiają się coraz liczniejsze opisy przypadków swoistego leczenia PAH związanego z nadciśnieniem wrotnym jako pomostu do przeszczepienia wątroby [4] lub jako leczenia docelowego. U chorych, u których mPAP zostanie obniżone poniżej 35 mm Hg, śmiertelność okołooperacyjna jest niska. Natomiast u pacjentów z mPAP większym niż 50 mm Hg lub mPAP większym niż 35 mm Hg, przy jednoczesnym PVR przekraczającym 250 dyn × s × cm⁻⁵, ryzyko okołooperacyjne jest bardzo duże i stanowi to przeciwwskazanie do przeszczepienia wątroby [5].

Wnioski

Nadciśnienie płucne rozwijające się u chorych z nadciśnieniem wrotnym jest poważnym stanem klinicznym i nieleczone ma złe rokowanie. U wykazujących objawy pacjentów z chorobami wątroby lub kandydatów do przeszczepienia wątroby należy wykonać, jako badanie przesiewowe, echokardiografię. Jeżeli jej wyniki wskazują na PAH, to chorego należy skierować do ośrodka referencyjnego w celu rozszerzenia diagnostyki, między innymi o RHC, i kwalifikacji do leczenia specyficznymi lekami. Pacjentów z mPAP wyższym lub równym 25 mm Hg, PVR większym niż 240 dyn × s × cm⁻⁵ i PCWP mniejszym lub równym 15 należy włączyć do Programu Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego NFZ.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów

Abstract

We report a case of the 59-year-old men with portal hypertension and liver cirrhosis, who developed pulmonary arterial hypertension. The first line treatment with sildenafil 20 mg 3 times daily was introduced as part of a Polish National Treatment Program. At a 6-month follow-up we noticed a significant clinical improvement: the patient's exercise capacity and echocardiographic parameters were substantially better. In addition, the B-type natriuretic propeptide significantly decreased.

Key words: portopulmonary hypertension; sildenafil; treatment

(Folia Cardiologica 2015; 10, 5: 364–367)

Piśmiennictwo

1. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. i wsp. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: nn Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2015; 16: 233–271.
2. Galie N., Hoepfer M., Humbert M. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2493–2537.
3. Krowka M.J., Swanson K.L., Frantz R.P. i wsp. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502–1510.
4. Sag S., Yesilbursa D., Gullulu S. Treatment with a combination of bosentan and sildenafil allows for successful liver transplantation in a patient with portopulmonary hypertension. *Turk. J. Gastroenterol.* 2014; 25: 429–432.
5. Krowka M.J., Plevak D.J., Findlay J.Y. i wsp. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000; 6: 443–50.