

# „The man from the kingdom of the near-dead” — nowoczesne leczenie chorego z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym

The man from the kingdom of the near-dead  
— modern treatment of pulmonary hypertension

Anna Ołasińska-Wiśniewska<sup>1</sup>, Tatiana Mularek-Kubzdela<sup>1</sup>, Aleksander Araszkiwicz<sup>1</sup>, Magdalena Janus<sup>1</sup>,  
Stanisław Jankiewicz<sup>1</sup>, Anna Komosa<sup>1</sup>, Robert Juszkat<sup>2</sup>, Marcin Kurzyńska<sup>3</sup>, Stefan Grajek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

<sup>2</sup>Katedra Radiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

<sup>3</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

## Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and severe condition characterised by a progressive increase in pulmonary vascular resistance. Two decades ago patients with idiopathic PAH were defined as the people from the kingdom of near-dead because of poor survival. The progress in treatment of PAH was made, however the disease is still severe and not curable. We present a 26 year-old male patient diagnosed with idiopathic PAH. The clinical course was complicated by progressive worsening, hemoptysis and thrombocytopenia. Treatment with treprostinil and bronchial artery embolisation was started, resulting in symptomatic and functional improvement.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, embolisation

Kardiol Pol 2011; 69, 11: 1171–1173

## WSTĘP

Mianem „kingdom of the near-dead” jeszcze 20 lat temu określano chorych, u których rozpoznano idiopatyczne nadciśnienie płucne [1]. Choć wiedza i terapia tego schorzenia znacząco się zmieniły, to nadal jest to jednostka chorobowa o poważnych konsekwencjach i złym rokowaniu. Zaprezentowany przypadek obrazuje nie tylko złożoność choroby, ale także obecne możliwości terapeutyczne i problemy z nimi związane.

## OPIS PRZYPADKU

Chorego w wieku 26 lat przyjęto do kliniki w celu diagnostyki i leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH, *pulmonary arterial hypertension*). Zgłaszał łatwe męczenie, obrzęki kończyn dolnych i krwioplucie — narastające od kilku miesięcy. Matka chorego zmarła w młodym wieku, wg relacji rodziny prezentowała podobny obraz kliniczny. Z odchylen

w badaniu przedmiotowym stwierdzono szmer niedomykalności trójdziennej, czynność serca 90/min, niewielkie obrzęki na kończynach dolnych, a klasę czynnościową niewydolności serca oceniono na III wg NYHA/WHO. W badaniu echokardiograficznym i badaniu metodą rezonansu magnetycznego uwidoczniło się znacznie powiększoną prawą komorę (RV) — 34 mm w projekcji przymostkowej, 41 mm w projekcji 4-jamowej, stwierdzono cechy PAH z maksymalnym ciśnieniem skurczowym w prawej komorze (RVSP) 110 mm Hg, czas akceleracji wyrzutu krwi do tętnicy płucnej 55 ms, skurczowy ruch pierścienia zastawki trójdziennej (TAPSE) 11 mm, 3 mm płynu w worku osierdziowym. Wykluczono obecność wrodzonej wady serca. Wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej i badania czynnościowe płuc w celu wykluczenia zatorowości płucnej i chorób płuc jako potencjalnych przyczyn nadciśnienia płucnego. W teście 6-minutowego

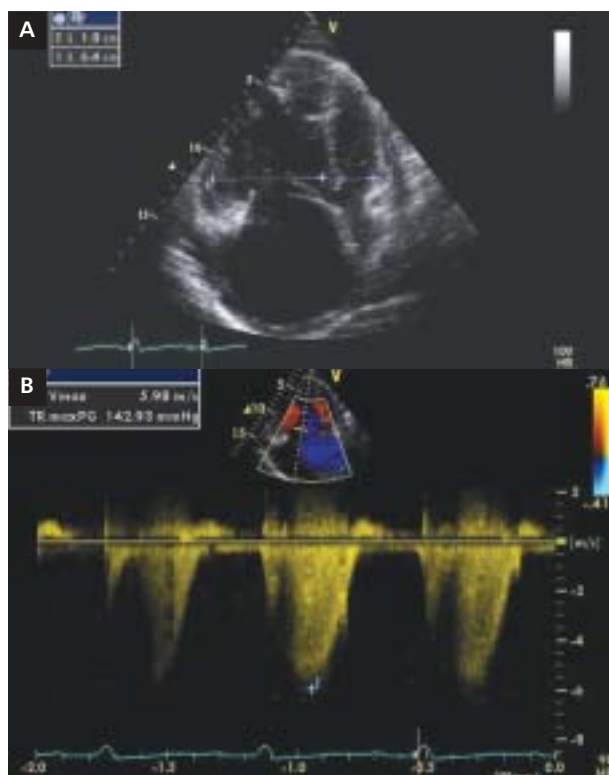
## Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Ołasińska-Wiśniewska, I Klinika Kardiologii, ul. Długa 1, 61–848 Poznań, e-mail: anna.olasinska@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 25.08.2010 r. Zaakceptowana do druku: 20.10.2010 r.

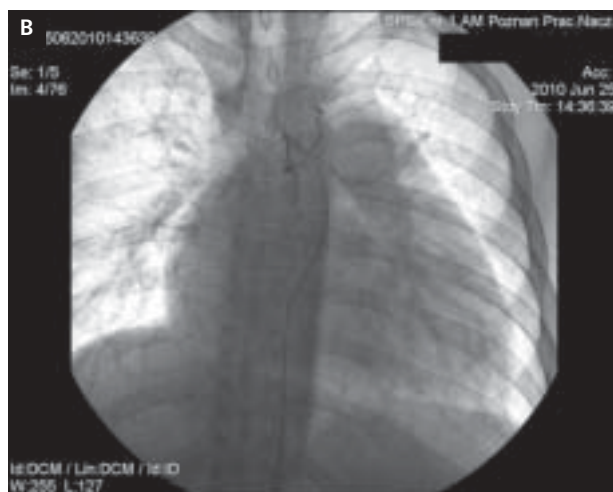
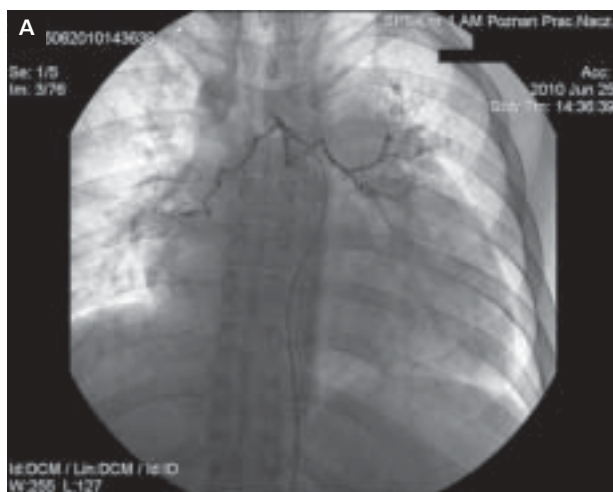
Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

marszu (6MWT) uzyskano dystans 450 m. W cewnikowaniu prawostronnym zanotowano: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (MPAP) — 70 mm Hg, ciśnienie w prawym przedsionku (RAP) — 5 mm Hg, wskaźnik sercowy (CI) — 2,9 l/min/m<sup>2</sup>, naczyniowy opór płucny (PVR) — 15,5 j.W. W ostrym teście hemodynamicznym z 5 µg wziewnego iloprostu nie stwierdzono cech odwracalności (*non-responder*). W badaniach laboratoryjnych zwracało uwagę stężenie NT-proBNP (6341,5 pg/ml). U chorego rozpoznano idiopatyczne PAH i zakwalifikowano go do leczenia sildenafilem w dawce 3 × 20 mg doustnie. Ze względu na wywiad krwiopłucia nie włączono leków antykoagulacyjnych. Pacjent został wypisany w stanie ogólnym dobrym. Po 2 miesiącach ze względu na znaczne pogorszenie stanu zdrowia mężczyzna został ponownie przyjęty do szpitala. Przy przyjęciu chory był w stanie ciężkim, z dusznością spoczynkową (IV klasa wg NYHA/WHO), z objawami niewydolności prawokomorowej, masywnymi obrzękami kończyn dolnych, wodobrzuszem i oligurią. W badaniu echokardiograficznym i cewnikowaniu prawostronnym wykazano: RVSP — 160 mm Hg, płyn w worku osierdziowym (do 17 mm), TAPSE — 7 mm, lewą komorę (26 mm) uciśniętą przez prawą (ryc. 1A, B), MPAP — 98 mm Hg, RAP — 19 mm Hg, PVR — 16,6 j.W., CI — 3,1 l/min/m<sup>2</sup>. Nie wykonano 6MWT ze względu na brak możliwości podjęcia wysiłku przez chorego. W badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę podwyższone stężenia: AlAT (786 µ/l) i AspAT (582 µ/l), INR (1,7), NT-proBNP (6312 pg/ml). Włączono intensywne leczenie diuretykami, w tym furosemidem dożylnie, oraz digoksynę, ale nie uzyskano poprawy. Po 6 dniach dołączono treprostinil (w dawce początkowej 1,25 ng/kg/min s.c.) i codziennie zwiększano dawkę leku (o 1,25 ng/kg/min dziennie). Po 4 dniach zaobserwowano stopniową poprawę kliniczną, z ustąpieniem obrzęków, wodobrzusza i normalizacją stężeń AlAT, AspAT oraz INR. Pojawiły się jednak intensywne krwiopłucia. Zarejestrowano również stopniowy spadek stężenia płytek krwi (PLT) z 130 × 10<sup>9</sup>/l do 40 × 10<sup>9</sup>/l, co skłoniło do przetoczenia



**Rycina 1.** Badanie echokardiograficzne; **A.** Projektcja 4-jamowa; **B.** Rejestracja fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną i ocena maksymalnego ciśnienia skurczowego w prawej komorze

masy płytkowej, włączenia hydrokortyzonu w dawce 100 mg 1 × dziennie i zaprzestania eskalacji dawki treprostinilu. Po kilku dniach stałej dawki treprostinilu 8,3 ng/kg/min uzyskano wzrost stężenia PLT do 120 × 10<sup>9</sup>/l. Ze względu na nawracające krwawienia z dróg oddechowych wykonano przezskórną obustronną embolizację tętnic oskrzelowych (ryc. 2A, B). Jednocześnie ponownie pojawiły się obrzęki na kończynach dolnych. Zwiększano dawki treprostinilu co 2 dzień, uzysku-



**Rycina 2.** Obraz angiograficzny z zabiegu embolizacji; **A.** Przed embolizacją; **B.** Po embolizacji

jąc poprawę stanu klinicznego przy stabilnym stężeniu PLT. Chorego wypisano w stanie stabilnym z dawką treprostynilu 13,3 ng/kg/min oraz zaleceniem stopniowego zwiększania do dawki 20 ng/kg/min. Po 15 miesiącach leczenia treprostynilem i sildenafilem chory pozostaje w II klasie wg NYHA/WHO.

## OMÓWIENIE

Idiopatyczne nadciśnienie płucne charakteryzuje się postępującym pogarszaniem się stanu chorego. Przyczyny dekomensacji niewydolności prawokomorowej w przebiegu PAH często są trudne do ustalenia. Kurzyna i wsp. [2] stwierdzili większą śmiertelność w grupie chorych z wyższą klasą czynnościową w momencie pogorszenia, wyższym stężeniem aminotransferaz, wymagających podania dożylnych diuretyków i katecholamin. U opisanego pacjenta zwraca uwagę szybka progresja choroby, krwioplucie i wysokie stężenie transaminaz.

Racjonalne w takiej sytuacji wydaje się zastosowanie leczenia zmniejszającego opór płucny i obciążenie następcze RV. Uznaną metodą leczenia dekomensacji niewydolności serca w PAH jest „ratunkowe” dołączenie treprostynilu. W dużym wielośrodkowym badaniu Simonneau i wsp. [3] oraz w mniejszych badaniach, również w połączeniu z sildenafilem [4, 5], wykazano skuteczność treprostynilu w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej, objawów klinicznych, parametrów hemodynamicznych. Stwierdzono, że szybkie zwiększanie dawki treprostynilu jest równie bezpieczne, jak powolna eskalacja, a może dawać lepsze efekty kliniczne [6]. Główne działania niepożądane treprostynilu to ból w miejscu wkłucia, bóle i zawroty głowy, biegunki i nudności, obrzęki kończyn dolnych, spadek ciśnienia tętniczego. Treprostynil powoduje zahamowanie aktywacji i agregacji PLT poprzez aktywację receptora PPAR $\beta$  [7], co może być przyczyną krwawień [3]. U przedstawianego chorego obserwowano znaczący spadek stężenia PLT, nieopisywany w opublikowanych dotychczas badaniach z treprostynilem. Mechanizm prowadzący do małopłytkowości nie jest jasny, ale związek czasowy spadku liczby płytek krwi z podaniem treprostynilu może wskazywać, że był on związany z szybką eskalacją dawki leku. Dobrym rozwiązaniem okazało się zwolnienie tempa zwiększania dawki i podanie hydrokortyzonu. Czynnikiem poważnie obciążającym rokowanie u chorych z PAH jest krwioplucie. Żyłkowska i wsp. [8] u 12 pacjentów z PAH i krwiopluciem stwierdzili śmiertelność wewnątrzszpitalną i 3-miesięczną na poziomie odpowiednio 25% i 50%. Krwioplucie u chorych z PAH zazwyczaj jest spowodowane tworzeniem się anastomoz między tętnicami oskrzelowymi a naczyniami krążenia płucnego. W przedstawianym przypadku było ono szczególnie groźne ze względu na małopłytkowość. Skuteczną metodą opanowania krwioplucia może być przeszczepna embolizacja tętnic oskrzelowych, choć dane na ten temat są niejednoznaczne [9]. Metodę tę udało się jednak skutecznie i bezpiecznie zastosować u omawianego chorego.

Opisywany przypadek dokumentuje trudności terapii u pacjenta z dekomensacją prawokomorowej niewydolności serca w przebiegu PAH. Intensywna farmakoterapia z zastosowaniem treprostynilu ze zmiennym tempem eskalacji dawek zależnym od prób uzyskania równowagi między stabilizacją stanu chorego a pojawiającymi się działaniami niepożądanymi leku wraz z embolizacją tętnic oskrzelowych umożliwiła szybką poprawę stanu klinicznego mimo bardzo złych rokowniczo parametrów wyjściowych. Wskazuje to również na konieczność przekazywania pacjentów z PAH i ciężką dekomensacją niewydolności serca do ośrodków realizujących Program Terapeutyczny Narodowego Funduszu Zdrowia, które są w stanie bezzwłocznie wdrożyć nowoczesne leczenie.

**Konflikt interesów:** Anna Ołasińska-Wiśniewska otrzymała grant wyjazdowy od dystrybutora (AOP Orphan) leku Remodulin (treprostynil sodu). Tatiana Mularek-Kubzdela, Aleksander Araszkievicz, Magdalena Janus, Stanisław Jankiewicz, Anna Komosa otrzymali honorarium za wykłady dla firm: AOP Orphan, Pfizer oraz firm dystrybutorów leków nieopisanych w manuskrypcie: Actelion Pharmaceuticals, Bayer Schering Pharma. Marcin Kurzyna otrzymał granty wyjazdowe, honoraria za wykłady i wynagrodzenie za udział w badaniach klinicznych od producenta (United Therapeutics) i dystrybutora (AOP Orphan) leku Remodulin (treprostynil sodu).

## Piśmiennictwo

1. Robin ED. The kingdom of the near-dead. The shortened unnatural life history of primary pulmonary hypertension. *Chest*, 1987; 92: 330–334.
2. Kurzyna M, Żyłkowska J, Fijałkowska A et al. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiologia Pol*, 2008; 66: 1033–1039.
3. Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostynil, 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.
4. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ et al. Treprostynil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest*, 2004; 126: 420–427.
5. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ et al. Addition of inhaled treprostynil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1915–1922.
6. Skoro-Sajer N, Lang IM, Harja E et al. A clinical comparison of slow- and rapid-escalation treprostynil dosing regimens in patients with pulmonary hypertension. *Clin Pharmacokinet*, 2008; 47: 611–618.
7. Ali FY, Davidson SJ, Moraes LA et al. Role of nuclear receptor signaling in platelets: antithrombotic effects of PPAR $\beta$ . *FASEB J*, 2006; 20: 326–328.
8. Żyłkowska J, Kurzyna M, Pietura R et al. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2011; 139: 690–693.
9. Petraco R, Dimopoulos K, Rubens M et al. Bronchial artery embolization for pulmonary arterial hypertension and recurrent hemoptysis? *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1064–1065.