

Leczenie pacjentów z zespołem Eisenmengera za pomocą bosentanu i sildenafilu

Bosentan and sildenafil in the treatment of Eisenmenger syndrome

Jacek Białkowski

Kliniczny Oddział Wrodzonych Wad Serca i Kardiologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiologia Pol 2010; 68: 248-249

Inspiracją do napisania tych kilku uwag była świetnie zorganizowana i zrealizowana konferencja „Polskie Forum Krążenia Płucnego”, która odbyła się w Warszawie w dniach 13–14 listopada 2009 r. Innym przyczynkiem było zapoznanie się (jako recenzenta) z badaniami dotyczącymi zastosowania bosentanu i sildenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) wtórnego do wrodzonych wad serca – zespołu Eisenmengera [1]. Od organizatorów konferencji i autorów ww. doniesienia uzyskałem zgodę na zaprezentowanie wyników badań w tym liście. Jako kardiolog zajmujący się problematyką wrodzonych wad serca (WWS) z wielkim zainteresowaniem obserwuję postępy farmakoterapii w dziedzinie leczenia tego ciężkiego powikłania przeciekowych WWS. Zespół Eisenmengera jest konsekwencją niezamkniętego w odpowiednim czasie przecieku lewo-prawego, ma postępujący charakter, a rokowanie jest poważne. Rozwój nadciśnienia płucnego w tym zespole powoduje narastanie przecieku prawo-lewego i hipoksemii. Tak więc próby poprawiania jakości życia chorych z zespołem Eisenmengera są bardzo istotne. Ostatnio do leczenia tej jednostki chorobowej zostało wprowadzonych szereg leków o różnym mechanizmie działania. W praktyce klinicznej zastosowanie mają sildenafil (silny i selektywny inhibitor fosfodiesterazy typu 5 powodujący zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego monofosforanu guanozyny) oraz bosentan (podwójny antagonist receptorów endoteliny z powinowactwem do receptorów zarówno A, jak i B). Neurohormon endotelina 1 jest jednym z najsilniejszych znanych czynników naczyniokurczących, a jej nadmiar jest istotnym elementem patogenyzy TNP w zespole Eisenmengera. Innymi substancjami czynnymi w leczeniu TNP są iloprost (syntetyczny analog prostacykliny podawany w terapii wziewnej) oraz treprostinil (analog prostacykliny podawany doustnie).

Własne doświadczenia uzyskane w trakcie realizacji programu badawczego z zastosowaniem sildenafilu,

wymiana opinii i doświadczeń z innymi kardiologami zajmującymi się problematyką leczenia pacjentów z zespołem Eisenmengera, a przede wszystkim obserwacje z zastosowania sildenafilu w wybranych sytuacjach klinicznych pozwoliły nam stwierdzić, że lek ten jest skuteczny i poprawia jakość życia pacjentów. Niestety, ciągle nie zostały opublikowane długofalowe badania z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, dotyczące tego leku (Revatio firmy Pfizer), które powinny jednoznacznie wykazać jego skuteczność. Badania Humpla i wsp. [2] przeprowadzone u 14 dzieci z TNP (w wieku 5–18 lat – 10 z nich z zespołem Eisenmengera) wykazały jednak jednoznacznie po roku stosowania sildenafilu istotną poprawę wyniku testu marszu, obniżenie średnich wartości ciśnienia w tętnicy płucnej (MPAP) z 60 do 50 mmHg i spadek oporów płucnych z 15 do 12 j. Wooda. Podobne wyniki uzyskano po zastosowaniu bosentanu przez okres 12 tygodni w leczeniu 19 dzieci z TNP (badanie BREATHE-3), stwierdzając również, że farmakokinetyka bosentanu u dzieci jest podobna jak u dorosłych [3]. Kolejnym ważnym doniesieniem dotyczącym tego tematu była praca oceniająca działanie bosentanu u 86 dzieci z TNP (średni wiek 11 lat). Spośród nich 48 miało zespół Eisenmengera – 23 po uprzedniej korekcji chirurgicznej i 25 nieoperowanych. Ocena klasy wg NYHA w całej grupie po zastosowaniu tego leku wykazała poprawę u 36 (46%) dzieci, taki sam stan zdrowia u 34 (44%) dzieci oraz pogorszenie u 8 (10%). U 13 (15%) pacjentów ze względu na istotny wzrost transaminaz odstawiono leczenie, a 5 (6%) dzieci w trakcie badań zmarło [4]. W kolejnym doniesieniu poświęconym tylko zastosowaniu bosentanu w leczeniu pacjentów z zespołem Eisenmengera (BREATHE -5) przeprowadzono wieloośrodkowe badania z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby [5]. Do badań włączono 54 pacjentów w wieku powyżej 12 lat w III klasie czynnościowej wg NYHA: u 37 zastosowano bosentan, a u 17 placebo.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jacek Białkowski, Katedra i Kliniczny Oddział Wrodzonych Wad Serca i Kardiologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel.: +48 32 271 34 01, e-mail: jabi_med@poczta.onet.pl

Rozpoznanie zespołu Eisenmengera potwierdzano echokardiograficznie: u 24 pacjentów występował ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej o średnicy > 2 cm, u 8 badanych ubytek w przegrodzie międzykomorowej o średnicy > 1 cm, a u 5 pacjentów obie ww. komunikacje. U wszystkich stwierdzono prawo-lewy przeciek wewnątrzsercowy, w cewnikowaniu serca średnie wartości MPAP wynosiły 77,8 mmHg, a opory płucne 3425 dyn/s/m². Do badań kwalifikowano osoby z wysyceniem krwi tętniczej tlenem 70–90%, z ograniczonym dystansem osiągniętym podczas testu 6-minutowego marszu (150–450 m). Z badań wyłączonego pacjentów z TNP z przetrwałym przewodem tętniczym, ze złożonymi wadami serca oraz z upośledzoną funkcją lewej komory. Badania wykazały poprawę parametrów hemodynamicznych (redukcję MPAP o 5,5 mmHg, oporów płucnych o 427 dyn) oraz poprawę wyniku testu marszu o 53,1 m. Z kolei ostatnio udokumentowano, że u ciężko chorych pacjentów po operacjach Fontana nie uzyskano poprawy po zastosowaniu bosentanu [6].

We wspomnianej we wstępie pracy [1] porównano działanie bosentanu i sildenafilu u pacjentów z TNP i zespołem Eisenmengera. I tak po wstępnym cewnikowaniu serca w 2 grupach pacjentów stosowano przez 6 miesięcy bosentan (8 osób) oraz sildenafil (10 osób). W obu grupach po zastosowanej terapii nie obserwowano spadku ciśnienia w tętnicy płucnej (jego średnie wartości we wstępnym badaniu były podobne i wynosiły 114 ± 20 mmHg). W grupie, w której stosowano bosentan, wykazano obniżenie oporu płucnego z 21,5 do 16,8 j. Woda ($p < 0,05$), wzrost saturacji w krwi tętniczej z 89 do 91% ($p < 0,05$), a Qp/Qs z 0,95 do 1,14 ($p < 0,05$). Ponadto wynik testu 6-minutowego marszu uległ istotnej poprawie (wartości wzrosły z 364 do 510 m, $p < 0,01$). U 10 pacjentów, u których zastosowano sildenafil, również poprawiły się wyniki tego testu (z 452 do 525 m, $p < 0,05$), saturacja krwi wzrosła z 89 do 93% ($p < 0,05$), a Qp/Qs z 1,1 do 1,36 ($p < 0,05$). Opory płucne obniżyły się w tej grupie z 15,9 do 11,5 j. Woda ($p < 0,05$). Laboratoryjne wyniki badań dodatkowych w obu grupach były prawidłowe, z wyjątkiem wzrostu stężenia transaminaz po 3 miesiącach u jednego pacjenta, u którego stosowano bosentan (było to powodem wyłączenia go z dalszej terapii).

Po zapoznaniu się z tymi danymi autorowi tego listu nasunęła się refleksja, że we wprowadzonym ostatnio przez NFZ *Terapeutycznym Programie Zdrowotnym Leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego* [7] (wielka chwała!) można by zastąpić u pacjentów z zespołem Eisenmengera bosentan znacznie tańszym sildenafilem. Warto zaznaczyć, że miesięczny koszt leczenia bosentanem wynosi 14 tys. zł, natomiast sildenafilem ok. 300–500 zł. Pewną przeszkodą w zastosowaniu tego ostatniego leku jest brak jego rejestracji do leczenia TNP u dzieci. Niemniej jednak ww. fakty mogłyby być przesłanką do wprowadzenia autorskiego

programu naukowego, np. przez MZ czy też NFZ, który z jednej strony umożliwiłby leczenie tej trudnej grupy pacjentów, a z drugiej mógłby być podwaliną rzetelnych badań naukowych.

Jeszcze jednym przyczynkiem do napisania tego listu był nasz ostatni pacjent zakwalifikowany do programu leczenia bosentanem – 28-letnia kobieta po operacji ubytku międzykomorowego z zespołem Eisenmengera. Według opinii niektórych badaczy pacjenci po korekcyjnej wadzie z TNP zachowują się podobnie jak chorzy z pierwotnym idiopatycznym nadciśnieniem płucnym. Chora była w II/III klasie czynnościowej wg NYHA, wcześniej stosowaliśmy u niej przez 12 miesięcy z dobrym efektem sildenafil. W ostatnim czasie jej samopoczucie się pogorszyło, co było powodem zakwalifikowania jej do programu leczenia bosentanem. W wykonanym cewnikowaniu serca stwierdzono suprasystemowe ciśnienie w tętnicy płucnej. Do leczenia włączono bosentan w dawce 2 × 62,5 mg. Podczas 4-dniowej obserwacji szpitalnej samopoczucie pacjentki się poprawiło, została wypisana do domu. Po tygodniu wystąpiło omdlenie i kobieta została przyjęta do rejonowego szpitala w miejscu zamieszkania. W następnym dniu po przyjęciu doszło do nagłego zatrzymania krążenia, akcja reanimacyjna była nieskuteczna. Niestety, rodzina pacjentki nie zgodziła się na przeprowadzenie sekcji zwłok, dlatego nie znamy bezpośredniej przyczyny jej zgonu. Przypadek ten wskazuje na konieczność pilnej obserwacji wszystkich pacjentów z TNP i podkreśla fakt, że chociaż udokumentowano u nich poprawę komfortu życia po zastosowaniu wspomnianej wyżej farmakoterapii, to jednak nie stwierdzono jednoznacznie wzrostu przeżywalności po tego typu leczeniu.

Piśmiennictwo

1. Zhu X, Zhang D, Meng J, et al. Treatment of patients with severe pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease with bosentan and sildenafil. Abstract AS 0415, China Interventional Therapeutics 2010, Pekin 31.03–3.04.2010.
2. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, et al. Beneficial effects of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3274–80.
3. Barst RJ, Ivy DD, Dingemans T, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 372–82.
4. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effect of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 697–704.
5. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48–54.
6. Ovaert C, Thijs D, Dewolf D, et al. The effect of bosentan in patients with failing Fontan circulation. *Cardiol Young* 2009; 19: 331–9.
7. *Terapeutyczny Program Zdrowotny 2009 – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego* (załącznik nr 18 do Zarządzenia nr 41/2009 Prezesa NFZ z dnia 15 września 2009 r.).