

# Obwodowa postać przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Trudności diagnostyczne, nowe możliwości terapeutyczne

Treprostinil therapy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Bartosz Szafran, Jerzy Lewczuk, Mariusz Mazij, Piotr Piszko, Lucyna Lenartowska, Katarzyna Sośnik, Krzysztof Wrabec

Oddział Kardiologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Wrocław

## Abstract

We present a case of a 77-year-old female with distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Diagnostic and therapeutic difficulties are discussed. Clinical and haemodynamic benefits resulting from treprostinil therapy added to continuous anticoagulation are shown.

**Key words:** pulmonary hypertension, treprostinil

Kardiologia Polska 2008; 66: 183–186

## Wstęp

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH) to rzadkie schorzenie o niepoznanej jeszcze etiopatogenezie, ale niewątpliwie związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Rozpoznanie CTEPH, zwłaszcza w najbardziej korzystnie rokującym wczesnym okresie, jest dużym wyzwaniem klinicznym i nadal liczne przypadki tej choroby leczone są przez lata jako różne postaci choroby wieńcowej, niewydolności lewokomorowej, migotania przedsionków, przewlekłych schorzeń płucnych, a niekiedy przebiegają skąpoobjawowo. W dużym stopniu wiąże się to z mało swoistymi objawami klinicznymi, takimi jak duszność wysiłkowa, krwioplucie, w zaawansowanym stadium także omdlenia w trakcie wysiłku i bóle w klatce piersiowej, a w końcu – niewydolność krążenia. Często jednak CTEPH rozwija się przez dłuższy czas bezobjawowo, toteż uważa się, że odsetek zdiagnozowanych przypadków tego schorzenia jest znacznie mniejszy od rzeczywistej częstości jego występowania w populacji ogólnej [1].

Podstawową metodą terapeutyczną w leczeniu CTEPH jest zabieg kardiochirurgiczny – endarterektomia płucna – przeprowadzany w hipotermii i krążeniu pozaustrojowym, który, jeśli jest wykonywany w doświadczonym ośrodku, wiąże się z coraz mniejszą śmiertelnością i bardzo dobrymi wynikami krótko- i długoterminowymi [2, 3]. Jednak nie wszyscy chorzy mogą być poddani temu zabiegowi. Poza schorzeniami znacznie skracającymi przeżycie i ograniczającymi korzyści z zabiegu, przeciwwskazaniem są obwodowe zmiany niedostępne dla chirurga. Dla chorych z tą postacią CTEPH jedyną aktywną opcją postępowania lekarskiego jest transplantacja płuc i serca, zabieg obarczony ciągle znacznie krótszym niż po endarterektomii płucnej przeżyciem [4].

Wszyscy chorzy z rozpoznaniem CTEPH muszą bezterminowo być leczeni przeciwzakrzepowo, jednak wydaje się, że korzyści kliniczne wyłączenie z antykoagulacji mogą odnieść tylko ci o krótkim czasie trwania choroby i z łagodnym, co najwyżej umiarkowanym, nadciśnieniem płucnym. Stosowane w przeszłości w nadciśnieniu płucnym klasyczne wa-

---

## Adres do korespondencji:

lek. med. Bartosz Szafran, Oddział Kardiologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, ul. Kamieńskiego 73 a, 51-124 Wrocław, tel.: +48 71 327 03 26, tel./faks: +48 71 325 39 44, e-mail: bartoszszafran@wp.pl

Praca wpłynęła: 31.01.2007. Zaakceptowana do druku: 31.10.2007.

zodylatatory zawiodły i nie są już używane. Pojawiły się jednak nowe możliwości leczenia wazodylatacyjnego preparatami o właściwościach przeciwzapalnych i przeciwo proliferacyjnych, które chorym z obwodowym, ciężkim CTEPH niosą nadzieję na poprawę jakości życia i być może jego wydłużenie. Przedstawiony poniżej, w istocie typowy przypadek CTEPH ilustruje trudności związane z rozpoznaniem tego schorzenia, z postępowaniem leczniczym, a także pokazuje efekty zastosowania nowoczesnego wazodylatatora.

## Opis przypadku

Emerytka 75-letnia, rolniczka, bez istotnej przeszłości chorobowej, przyjmująca dość nieregularnie leki hipotensyjne (bisoprolol i perindopryl), która około miesiąca wcześniej przeżyła zakrzepowe zapalenie żył głębokich kończyny dolnej lewej, została przyjęta na nasz oddział ze skargami na narastającą od ok. 2 tygodni duszność przy minimalnych wysiłkach oraz powiększające się obrzęki kończyn dolnych. Chora zaprzeczła upośledzeniu wydolności wysiłkowej przed epizodem zapalenia żył, poza żyłakami podudzi i otyłością nie stwierdzono istotnych czynników ryzyka zatorowości płucnej. W badaniu fizykalnym przy przyjęciu widoczna była sinica centralna oraz obrzęki kończyn dolnych. Poza tym nie było istotnych odchyłeń od normy. W EKG obserwowano dekstrogram, rytm zatokowy miarowy 70/min, *P pulmonale* oraz cechy przerostu i przeciążenia prawej komory (RV) ( $RV_1+SV_5$  19 mm, ujemne załamki T w odprowadzeniach  $V_1-V_4$ ). W RTG klatki piersiowej opisano częściową relaksację prawej kopuły przepony, powiększenie sylwetki serca oraz poszerzone, o charakterze naczyniowym, cienie wnęk płucnych. W badaniach laboratoryjnych z odchyłeń od normy wykazano podwyższony do 4318 ng/ml poziom D-dimeru (norma <500 ng/ml), wysokie stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP) w surowicy krwi (2191 pg/ml, norma <100 pg/ml) oraz nieco podwyższoną aktywność ALAT (121 U/l; norma <34 U/l) i AspAT (96 U/l; norma <31 U/l), zaś w badaniu gazometrycznym krwi kapilarnej: pH 7,376,  $pCO_2$  37,7 mmHg,  $pO_2$  53 mmHg,  $HCO_3^-$  21,5 mmol/l, BE -2,8 mmol/l,  $O_2$  sat. 86,4%. W przezklatkowym badaniu echokardiograficznym (TTE) wykazano powiększenie prawych jam serca (końcowo-rozkurczowy wymiar RV 36 mm, wymiar prawego przedsionka 53/48 mm) z dość dużą niedomykalnością zastawki trójdzielnej i cechami przeciążenia rozkurczowego RV, czas akceleracji w tętnicy płucnej 55 ms z obecnością ząbienia śródskurczowego w niektórych ewolucjach, wysokie nadciśnienie płucne (ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej wg wzoru Bernoullego 108 mmHg, przyjmując 10 mmHg za wartość ciśnienia w prawym przedsionku), zaburzenia kurczliwości w postaci asynergii przegrody międzykomorowej i hipokinezy wolnej ściany RV, uciśnięte lewe jamy serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory (LV) [frakcja wyrzutowa LV (LVEF) 80%] i upośledzoną, o typie zaburzeń relaksacji, funkcją rozkurczową.

Wysunięto podejrzenie zatorowości płucnej i podjęto decyzję o wykonaniu angiografii tętnic płucnych, w której udokumentowano przede wszystkim przewlekłe, obustronne, dystalne, subsegmentarne zmiany zatorowe towarzyszące zmianom proksymalnym: w naczyniach płucnych płatów górnego i dolnego prawego oraz górnego lewego, a także prawdopodobnie świeżą proksymalną zmianę w naczyniu płata środkowego prawego. W badaniu hemodynamicznym krążenia płucnego stwierdzono wysokie nadciśnienie płucne – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (MPAP) 50 mmHg.

W leczeniu stosowano wlew heparyny niefrakcjonowanej 12 IU/kg/godz. pod kontrolą czasu APTT przez 5 dni, w 2. dobie leczenia dołączono doustny lek przeciwkrzepliwym oraz diuretyki – pętlowy i oszczędzający potas. Po 10 dniach leczenia, wypisując chorą wyrównaną krążeniowo do domu, zalecono przyjmowanie acenokumaruolu pod kontrolą wskaźnika INR, furosemidu i spironolu.

W trakcie kontrolnych badań, przeprowadzanych co około pół roku w ciągu 21 mies., stwierdzano dobry ogólny stan chorej, brak cech nawrotów zatorowości płucnej i głębokiej zakrzepicy żyłnej, wyrównanie krążenia i utrzymującą się na stałym poziomie tolerancję wysiłku, spełniającą kryteria III klasy wg NYHA. W badaniach laboratoryjnych poziom wskaźnika INR wahał się między 1,4 a 2,7 (średnio ok. 2,3). W tym okresie początkowo utrzymywały się prawidłowe wartości BNP, które wzrosły do 1088 pg/ml w 21. mies. obserwacji, poziom D-dimerów wahał się od 600 do 900 ng/ml oraz stopniowo narastała hipoksemia w badaniach gazometrycznych krwi kapilarnej (spadek  $SO_2$  z 93,1 do 88,4%). W badaniu TTE obserwowano spadek wartości ciśnienia płucnego.

Zdecydowano o zastosowaniu u chorej leczenia wazodylatacyjnego treprostinilem, co poprzedzono badaniem hemodynamicznym krążenia płucnego, w którym uzyskano następujące wyniki: ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej (PASP) 90 mmHg, ciśnienie rozkurczowe w tętnicy płucnej (PADP) 22 mmHg, MPAP 44 mmHg, średnie ciśnienie w prawym przedsionku (MRAP) 5 mmHg, ciśnienie zaklinowania (PCWP) 15 mmHg, rzut serca (CO) 4,1 l/min, wskaźnik sercowy (CI) 2,69 l/min/m<sup>2</sup>, całkowity opór płucny (PVR) 552 dyna·s/cm<sup>5</sup>, całkowity opór systemowy (SVR) 1769 dyna·s/cm<sup>5</sup>. Wykonano także 6-minutowy test marszu (6MWT), w trakcie którego chora przeszła 260 m. Lek zgodnie z zaleceniami podanymi przez producenta zastosowano w podskórnym wlewie ciągłym, rozpoczynając od dawki 1,25 ng/kg/min i zwiększając ją stopniowo co tydzień (przez pierwsze 4 tygodnie terapii przyrost o 1,25 ng/kg/min na tydzień, następnie 2,5 ng/kg/min na tydzień). Oprócz tego chora w leczeniu nadal otrzymywała doustny antykoagulant pod kontrolą INR i diuretyki.

Po 6 mies. terapii treprostinilem u chorej przeprowadzono kliniczną i hemodynamiczną ocenę kontrolną. Kobieta podawała dobrą tolerancję przyjmowanego leczenia, nadal była wyrównana krążeniowo, stwierdzono poprawę subiektywną, co obiektywnie odzwierciedlała lepsza (II/III) klasa

czynnościowa wg NYHA i 6MWT, w którym obserwowano zwiększenie przebytego dystansu z 260 do 340 m (wzrost o 30%). Również w badaniach laboratoryjnych stwierdzono spadek BNP do 125 ng/ml (88%) i zmniejszenie hipoksemii – do 92%, a w badaniu echokardiograficznym – dalszy spadek skurczowego ciśnienia płucnego – do 76 mmHg, z zachowaną funkcją skurczową LV (LVEF 68%) i upośledzoną funkcją rozkurczową. W kontrolnym badaniu hemodynamicznym krążenia płucnego stwierdzono: PASP 83 mmHg, PADP 9 mmHg, MPAP 40 mmHg, MRAP 8 mmHg, PCWP 16 mmHg, CO 2,3 l/min, CI 1,52 l/min/m<sup>2</sup>, PVR 834 dyna·s/cm<sup>5</sup>, SVR 3127 dyna·s/cm<sup>5</sup>.

## Dyskusja

Przedstawiony powyżej przypadek 77-letniej obecnie chorej z CTEPH ilustruje trudności związane z tym schorzeniem – poczynając od rozpoznania, aż po leczenie. W opisywanym przypadku schorzenie przebiegało skrycie, bezobjawowo, aż doszło do znacznego zaawansowania. Co prawda przebyte przed miesiącem pierwszego incydentu zakrzepicy żył głębokich kończyny dolnej lewej z następczą dusznością wysiłkową sugerowało incydent ostrej zatorowości płucnej, jednak wynik angiografii płucnej potwierdził rozpoznanie CTEPH zaostrego dorzutem zatorowym. Stwierdzone w czasie badania hemodynamicznego krążenia płucnego średnie ciśnienie płucne 50 mmHg znacznie przekraczało wartości, które może wytworzyć prawa komora w czasie ostrego incydentu zatorowego, a przy tym u chorej nie rozpoznano innego schorzenia płucno-sercowego, które mogłoby odpowiadać za tak wysokie nadciśnienie płucne przed obecnym incydem zatorowym. Ponadto, w angiografii płucnej, poza typowymi dla ostrej zatorowości płucnej zmianami o charakterze amputacji, stwierdzono proksymalne, a przede wszystkim dystalne, nieregularne zwężenia naczyń związane z przewlekłym charakterem choroby. Rokowniczo niekorzystne dla tej chorej było nie tylko rozpoznanie CTEPH ze współistniejącymi zmianami obwodowymi, które wykluczały wykonanie zabiegu, lecz także wykazanie wysokiego nadciśnienia płucnego. Jak wynika z prac Riedela i wsp., 5-letnie przeżycie chorych z takimi wartościami nadciśnienia płucnego wynosi 10% [5].

Ponieważ z powodu dość zaawansowanego wieku u chorej nie można było przeprowadzić transplantacji płuc i serca, rozpoczęto jedyne możliwe, a przy tym podstawowe u wszystkich chorych z CTEPH leczenie – antykoagulację. Prowadzono je przy prawidłowym poziomie terapeutycznym przez następne 21 mies., w czasie których utrzymywała się III klasa czynnościowa wg NYHA, nastąpiło wyrównanie krążenia, a nawet zmniejszenie nadciśnienia płucnego ocenianego badaniem echokardiograficznym. Przy tym jednak obserwowano stale zwiększony poziom D-dimerów, narastającą hipokseміę i wzrost poziomu BNP. Celem wykonanego po tym okresie powtórnego badania hemodynamicznego było jednak nie tyle sprawdzenie parametrów krążenia płucnego po długotrwałym leczeniu anty-

koagulacyjnym, co uzyskanie obiektywnych wyjściowych parametrów hemodynamicznych przed podaniem leku wazodylatacyjnego, treprostynilu.

Klasyczne leki wazodylatacyjne, które były stosowane bez powodzenia w nadciśnieniu płucnym w latach 70.–90. ubiegłego wieku, obecnie są ograniczone praktycznie do nifedypiny i diltiazemu – u chorych reagujących korzystnie w ostrej próbie wazodylatacyjnej [6]. Nowe wazodylatory mają nie tylko działanie wazodylatacyjne, lecz także przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, a nawet antyproliferacyjne. Wyniki wielu badań wskazują na kliniczne korzyści i poprawę rokowania w różnych postaciach nadciśnienia płucnego, przede wszystkim jednak w idiopatycznym tętniczym nadciśnieniu płucnym, po zastosowaniu analogów prostacykliny [7], antagonistów endoteliny 1 [8] oraz inhibitorów fosfodiesterazy 5 [9]. Takich efektów można się spodziewać m.in. po treprostynilu, analogu prostacykliny, który może być podawany w wygodnej do stosowania podskórnego formie minipompy infuzyjnej. W jednej z niedawno opublikowanych prac wykazano, że treprostynil poprawia 4-letnie przeżycie chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym [10], a w innym, retrospektywnym badaniu treprostynil zmniejszał objawy i zwiększał tolerancję wysiłku, przy 3-letnim przeżyciu wynoszącym 70,6% u 123 chorych z nadciśnieniem płucnym, wśród których 23 miało CTEPH [11].

Własna prospektywna obserwacja chorej z nieoperacyjnym CTEPH wydaje się potwierdzać oczekiwane korzyści ze stosowania treprostynilu. Po półrocznym leczeniu u chorej poprawiła się klasa czynnościowa NYHA i o 30% tolerancja wysiłku w teście 6MTW, czemu towarzyszyło zmniejszenie hipoksemii i poziomu BNP. W kontrolnym badaniu hemodynamicznym powyższym korzystnym zmianom towarzyszył spadek MPAP – do 40 mmHg. Wyniki hemodynamiki płucnej należy jednak oceniać ostrożnie, bowiem wzrósł naczyniowy opór płucny na skutek przekraczającego spadek MPAP zmniejszenia pojemności wyrzutowej serca. Wymaga to dalszej obserwacji, chociaż wyraźna poprawa kliniczna i wyniki powyższych badań przy niezmiennym ciśnieniu zaklinowania tętnicy płucnej wskazują, że wynika to raczej z nadmiernej odwodnienia chorej niż z pogorszenia funkcji serca.

## Piśmiennictwo

1. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236-8.
2. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-64.
3. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-8.
4. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-48.
5. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8.

6. Rich S, Kaufmann E, Levy PS, et al. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
7. Vizza CD, Badagliacca R, Sciomer S. Mid-term efficacy of beraprost, an oral prostacyclin analog, in the treatment of distal CTEPH: a case control study. *Cardiology* 2006; 106: 168-73.
8. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 138-43.
9. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al.; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
10. Barst RJ, Galie N, Naeije R. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; 28: 1195-203.
11. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1636-43.