

Kombinovaná terapie inhalačním iloprostem a sildenafilem u pacienta s idiopatickou plicní arteriální hypertenzí

Hikmet Al-Hiti, Jiří Kettner, Jiří Widimský, Josef Kautzner

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Al-Hiti H, Kettner J, Kautzner J, Widimský J (Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika). **Kombinovaná terapie inhalačního iloprostu a sildenafilu u pacienta s idiopatickou plicní arteriální hypertenzí.** *Cor Vasa* 2007;49(6):222–224.

Autoři přináší krátký přehled o možnostech terapie idiopatické plicní arteriální hypertenze (IPAH) a současně představují kasuistiku pacienta s pokročilým stupněm IPAH, u kterého byla tato léčebná strategie poprvé použita v ČR.

Klíčová slova: Idiopatická plicní arteriální hypertenze – Plicní arteriální hypertenze – Kombinovaná terapie

Al-Hiti H, Kettner J, Kautzner J, Widimský J (Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic). **Combination therapy using inhaled iloprost and sildenafil in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension.** *Cor Vasa* 2007;49(6):222–224.

The authors provide a brief overview of the therapeutic options in idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), and present the case report of a patient with moderate IPAH, in whom the above therapeutic strategy was employed for the first time in the Czech Republic.

Key words: Idiopathic pulmonary arterial hypertension – Pulmonary arterial hypertension – Combination therapy

Adresa: MUDr. Hikmet Al-Hiti, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: hial@medicon.cz

ÚVOD

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je definována jako střední tlak v plicnici ≥ 25 mm Hg v klidu, případně ≥ 30 mm Hg při zátěži.⁽¹⁾

Idiopatická plicní arteriální hypertenze (IPAH) je definována zvýšením tlaku v plicnici tehdy, když chybí známé příčiny. Jde tedy o diagnózu per exclusionem. Standardní medikamentózní terapie se opírá o léčbu blokátory kalciových kanálů. Nemocných, kteří mohou mít z této léčby prospěch, je však méně než 10 %. Antikoagulační terapie se doporučuje vzhledem ke zvýšenému riziku trombózy v plicním řečišti, diuretická terapie je indikována při známkách kongesce ve velkém oběhu. Tato medikamentózní léčba je převážně léčbou symptomatickou a má proto omezené možnosti. Další osud nemocných je velmi nepříznivý. Průměrná délka života od rozpoznání IPAH činí 2–3 roky.⁽²⁾

V terapii PAH došlo v posledním desetiletí k výraznému pokroku. Tento pokrok byl umožněn díky zavedení nových léků, jejichž účinnost byla ověřena řadou randomizovaných kontrolovaných studií. Moderní farmakoterapii PAH lze rozdělit do tří sku-

pin podle ovlivnění třech hlavních patofyziologických cest. Jsou to jednak prostanoidy, dále inhibitory fosfodiesterázy V a blokátory endotelinových receptorů.

Prostanoidy

Prostacyklin je endogenní prostaglandin, který má kromě vazodilatačního účinku také cytoprotektivní vliv, snižuje adhezi leukocytů k cévní stěně, inhibuje agregaci destiček, snižuje tvorbu a sekreci endotelinu a vede k inhibici migrace a proliferace buněk.

Kontinuální intravenózní aplikace syntetického epoprostenolu (Flolan, GlaxoSmithKline) vede ke zlepšení hemodynamiky, tolerance zátěže a delšímu přežívání u nemocných s velmi závažnou PH ve stadiu NYHA III–IV, kteří nereagovali na konzervativní léčbu.⁽³⁾ Dlouhodobé sledování nemocných ukázalo pětileté přežívání v 65 %. Tento výsledek je lepší než 5leté přežívání pacientů po transplantaci plic, které se pohybuje kolem 50 %.⁽⁴⁾

Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu (3–5 min) je nutná trvalá kontinuální infuze léku, která je provázena řadou nežádoucích účinků. Patří mezi ně lokální celulitida, vznik septikémie, artralgie, pokles systémového tlaku a v neposlední řadě

i tachyfyaxe. Proto byly vyvinuty alternativní formy aplikace. Jde o analoga prostacyklinu, mezi které patří iloprost.

Iloprost je chemicky stabilní analog prostacyklinu, aplikovatelný různými cestami: intravenózní, perorální i inhalační (ve formě aerosolu). Biologický poločas je 20–25 min.⁽⁵⁾ Pro dlouhodobou léčbu je účinná zejména inhalační forma (Ventavis, Schering AG, Berlín, Německo). Akutní inhalace iloprostu u nemocných s idiopatickou PAH má větší vazodilatační prospěch na plicní řečišti než inhalační podávání kyslíčniku dusnatého.⁽⁶⁾ Podává se obvykle 6–9krát denně. Ve velké mezinárodní multicentrické randomizované studii AIR (Aerosolized Iloprost Randomized Placebo Controlled Study), kde bylo zařazeno 203 pacientů s PAH, vedl iloprost ke zlepšení tolerance zátěže, zmírnění symptomů a u nemocných s IPAHA k poklesu PVR (plicní vaskulární rezistence).⁽⁷⁾ Další nekontrolovaná studie sledovala účinek inhalačního iloprostu u nemocných s IPAHA po jednom roce.⁽⁸⁾ I v tomto případě byly potvrzeny výsledky předchozích pozorování.

Inhibitory fosfodiesterázy V

Druhou patofyziologickou cestou k ovlivnění plicní hypertenze je inhibice fosfodiesterázy 5, prostřednictvím sildenafilu (Revatio, Pfizer). Jedná se o perorální inhibitor tohoto enzymu, který vede ke zvýšení intracelulární koncentrace cGMP (cyklický guanozinmonofosfát), který má vazodilatační účinek v plicním cévním řečišti. V poslední době byla provedena řada studií se sildenafilem,^(9–12) které prokázaly příznivý účinek na plicní hypertenzi. Publikované výsledky současné mezinárodní randomizované kontrolní studie, do které bylo zařazeno více než 200 pacientů s PAH, prokázaly dobrou toleranci a příznivý klinický účinek.⁽¹³⁾

Blokátory endotelinových receptorů

Poslední cestou k ovlivnění PAH jsou blokátory endotelinových receptorů. Endotelin-1 je produkován endotelálními buňkami a je považován za nejsilnější endogenní vazokonstriktor.⁽¹⁴⁾ Faktory, které stimulují uvolňování endotelinu-1, jsou mnohočetné: pH, hypoxie, angiotenzin II, trombin, cytokiny a růstový faktor. Endotelin působí prostřednictvím receptorů ET-1 (na oba podreceptory ETA a ETB), které byly

nalezeny téměř ve všech buňkách, včetně hladkých svalových buněk cévních. Je prokázáno, že zvýšené koncentrace endotelinu-1 mají vztah k přítomnosti a stupni PAH. Pro léčebné použití byly vyvinuty blokátory endotelinových receptorů, z nichž nejznámější je bosentan (Tracleer, Actelion).

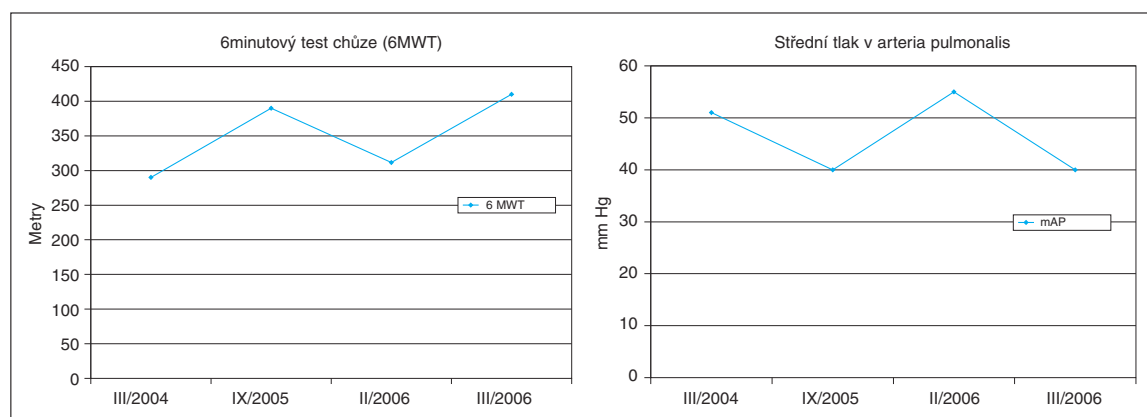
Bosentan účinkuje na oba receptory ET-1, je tedy duálním endotelinovým blokátorem. S bosentanem byla provedena řada randomizovaných studií, z nichž největší byla studie BREATHE-1 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy). Bylo do ní zařazeno 213 pacientů s idiopatickou PAH a PAH při systémovém onemocnění. Podávání bosentanu vedlo ke zvýšení tolerance zátěže, zmírnění dušnosti a zlepšení celkové kvality života.⁽¹⁵⁾

Sitaxsentan je selektivní antagonist receptoru ETA pro endotelin. Studie STRIDE-1 (Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise) prokázala příznivý vliv sitaxsentanu na zlepšení funkční zdatnosti, hemodynamických parametrů a redukci klinických příhod u nemocných s PAH.⁽¹⁶⁾

V současné době se velmi intenzivně zkoumá kombinovaná terapie PAH. Ta se jeví jako nejnadějnější pro možnost současného ovlivnění několika patofyziologických cest. Na druhé straně musí být tato léčba přísně individuální podle stavu pacienta a výsledku akutního hemodynamického vyšetření. To dokumentuje následující případ.

POPIS PŘÍPADU

Jedná se o 65letého nemocného, který byl podrobně vyšetřen na našem pracovišti v roce 2004 pro postupně narůstající námahovou dušnost dosahující III. stupně klasifikace NYHA. Objektivně byl zjištěn krevní tlak 130/80 mm Hg a srdeční frekvence 90/min. Byla přítomna centrální cyanóza, zvýšená náplň krčních žil, pulsace v prekordiu a rozštěp II. ozvy nad plicnicí. Laboratorně byly dokumentovány známky mírného postižení renálních funkcí (kreatinin 110 mol/l, urea 8,0 mmol/l). Na EKG byl přítomen sinusový rytmus, P pulmonale, známky hypertrofie a přetížení pravé komory srdeční. Na RTG snímku hrudníku byla popisována přiměřená plicní kresba s normálním kardiotorakálním indexem 0,46.



Obr. 1 Grafy znázorňují vývoj onemocnění u pacienta s plicní arteriální hypertenzí při terapii iloprostem a následně kombinací s sildenafilem

Echokardiografické vyšetření prokázalo výraznou dilataci pravé komory srdeční (enddiastolický rozměr – 35 mm) s těžkou dysfunkcí (EF odhadem 30 %), gradientem na trikuspidální chlopni 73 mm Hg, dilatací pravé síně a přetlakem mezisíňové přepážky doleva. Levostranné oddíly měly normální velikost a funkce. Na základě provedených vyšetření a pravostranné srdeční katetrizace byla stanovena diagnóza IPAH. Při akutním testu plicní vazoreaktivity byly klidové hodnoty krevního tlaku v arteria pulmonalis 87/33/51 mm Hg a vazodilatační test byl negativní. Při 6minutovém testu chůze pacient překonal vzdálenost 280 m s indexem Borg dyspnea 4.⁽¹⁷⁾ U pacienta byla zahájena terapie inhalačním iloprostem v dávce 5 g/5 min v 3hodinových intervalech. V následujícím období došlo ke zlepšení klinického stavu, což korelovalo s výsledky kontrolní pravostranné srdeční katetrizace v listopadu 2005. Tlaky v plicnici poklesly na 65/22/40 mm Hg a při 6minutovém testu chůze pacient překonal vzdálenost 380 m s indexem Borg dyspnea 2. Od února 2006 udával pacient opět postupnou progresi námahové dušnosti. Při 6minutovém testu chůze překonal vzdálenost 330 m s indexem Borg dyspnea 3. V březnu 2006 byla provedena kontrolní pravostranná srdeční katetrizace s nálezem opětovně vysokých tlaků v plicnici na 86/33/55 mm Hg. Po podání inhalačního iloprostu v standardní dávce 5 g došlo k poklesu tlaků na hodnoty 70/28/45 mm Hg a účinek přetrvával 2 hodiny. Proto byl při další inhalaci 5 g nemocnému podán současně sildenafil v dávce 20 mg perorálně. Při kontinuálním měření tlaků v plicnici došlo k poklesu na hodnoty 50/30/40 mm Hg bez ovlivnění systémového tlaku. U pacienta byla zahájena kombinovaná terapie inhalačním iloprostem v standardní dávce 5 g/5 min v 3hodinových intervalech s podáváním sildenafilu v dávce 20 mg 3krát denně. V následujícím období došlo ke zlepšení klinického stavu, což korelovalo s výsledkem 6minutového testu chůze v odstupu tří měsíců, kdy pacient dosáhl 420 m s indexem Borg dyspnea 2 (obrázek 1).

ZÁVĚR

PAH je progresivní závažné onemocnění, u kterého dnes můžeme díky specifické terapii zlepšit toleranci zátěže, ovlivnit stupeň klasifikace NYHA a dlouhodobou prognózu. V současné době jsou schváleny tři skupiny léků k léčbě PAH. Je však evidentní, že při selhání dlouhodobé monoterapie je nutné hledat cesty kombinací léčby, což dokresluje i naše kasuistika.

LITERATURA

1. The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004;25:2243–78.

2. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. New Engl J Med 1992;327:76–81.
3. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group (see comments). New Engl J Med 1996;334:296–302.
4. Higenbottam T. Treatment of pulmonary hypertension by inhaled delivery. Prague: The Parthenon Publishing Group, 1999:9–17.
5. Krause W, Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. Eur J Clin Pharmacol 1986;30:61–8.
6. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH Study Group. J Am Coll Cardiol 2000;35:176–182.
7. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. New Engl J Med 2002;347:322–9.
8. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlergering S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. New Engl J Med 2000;347:1866–70.
9. Prasat S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. New Engl J Med 2000;343:1342–3.
10. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, et al. Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patient with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. Mayo Clin Proc 2003;78:1207–13.
11. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil and safe and improves functional capacity and hemodynamics in patient with pulmonary arterial hypertension. Circulation 2003;108:2006–69.
12. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Am Coll Cardiol 2004;43:1149–53.
13. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. New Engl J Med 2005;353:2148–57.
14. Yanagisawa M. The endothelin system. A new target for therapeutic intervention. Circulation 1994;89:1320–2.
15. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. New Engl J Med 2002;346:869–903.
16. Langleben D, Brock T, Dixon R, Barst R. STRIDE 1: Effects of the Selective ETA Receptor Antagonist, Sitaxsentan Sodium, in a Patient Population with Pulmonary Arterial Hypertension that meets Traditional Inclusion Criteria of Previous Pulmonary Arterial Hypertension Trials. J Cardiovasc Pharmacol 2004;44:S80–S84.
17. Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. Scand J Rehabil Med 1970;2:92–8.

Došlo do redakce 22. 2. 2007

Přijato po opravách 27. 3. 2007