

Kombinační léčba epoprostenolem a sildenafilem u pacientky s těžkou plicní arteriální hypertenzí

Jana Marešová, Pavel Jansa, David Ambrož, Pavel Poláček, Ludmila Jelínková,
Michael Aschermann, Aleš Linhart

Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Marešová J, Jansa P, Ambrož D, Poláček P, Jelínková L, Aschermann M, Linhart A (Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika). **Kombinační léčba epoprostenolem a sildenafilem u pacientky s těžkou plicní arteriální hypertenzí.** *Cor Vasa* 2008;50(7–8):299–303.

Základem léčby plicní arteriální hypertenze je specifická farmakoterapie (prostanoidy, antagonisté receptorů pro endotelin, inhibitory fosfodiesterázy 5). V posledním období se ukazuje, že pacienti s těžkou formou tohoto onemocnění mají užitek z kombinační specifické léčby; tato léčba díky ovlivnění více patogenetických mechanismů dokáže opět stabilizovat časem nutně se zhoršující klinický nálezní tohoto závažného onemocnění.

Klíčová slova: Plicní arteriální hypertenze – Specifická terapie – Kombinační specifická terapie

Marešová J, Jansa P, Ambrož D, Poláček P, Jelínková L, Aschermann M, Linhart A (Pulmonary Hypertension Center, Department of Internal Medicine, Division of Cardiology and Angiology, General University Hospital and Charles University School of Medicine 1, Prague, Czech Republic). **Combination therapy with epoprostenol and sildenafil in a female patient with severe pulmonary arterial hypertension.** *Cor Vasa* 2008;50(7–8):299–303.

The mainstay of treatment of pulmonary arterial hypertension is specific pharmacotherapy (with prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors). Patients with severe pulmonary arterial hypertension have recently been shown to benefit from combination specific therapy as this therapy – by affecting several pathogenic mechanisms – is capable of stabilizing the clinical presentation of this serious condition necessarily deteriorating over time.

Key words: Pulmonary arterial hypertension – Specific therapy – Combination specific therapy

Adresa: MUDr. Jana Marešová, II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 2, 128 00 Praha 2, Česká republika, e-mail: kocarnikova@volny.cz

ÚVOD

Chronická plicní hypertenze je syndrom sdružující etiologicky nesourodou skupinu onemocnění, u kterých dochází ke zvýšení tlaku v plicním řečišti. Konečným důsledkem je selhávání pravého srdce.

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je způsobena proliferací a obliterací v oblasti plicních arteriol. Léčba PAH je značně komplikovaná a ekonomicky náročná. Nemocní se zachovalou vazoreaktivitou jsou vedle léčby diuretiky indikováni k léčbě vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů a k chronické antikoagulační léčbě. V případě negativního vazodilatačního testu je indikována tzv. specifická farmakoterapie (prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5) s účinky vazodilatačními, antiproliferačními a antiagregačními. V řadě případů není odpověď na monoterapii optimální; další možností je kombinační léčba. V případě vyčerpání farmakologické léčby zůstává možnost atriální septostomie a transplantace plic.

Následující kasuistika ukazuje případ pacientky diagnostikované v pokročilém stadiu plicní arteriální hypertenze, která je úspěšně léčena kombinační farmakoterapií.

POPIS PŘÍPADU

Nemocná, narozená roku 1979, vdaná a bezdětná, pracovala jako ekonomka více let v zahraničí. Dosud nebyla vážněji nemocná a v rodině se nevyskytly žádné kardiovaskulární nemoci, byla bez pravidelné farmakologické léčby. V posledních čtyřech měsících začala být unavenější, nevykonná, musela přerušovat fyzickou aktivitu pro dechovou tíseň se suchým kašlem a dostavovaly se mdloby. Nevyšla ani patro bez odpočinku a vadila jí i rychlejší chůze po rovině. Opakované ambulantní laboratorní vyšetření a EKG v zahraničí, kde nemocná pracovala, neshledalo závažné patologické změny. Odjela tedy do Čech a pro obtíže byla hospitalizována v menší nemocnici. Tam byla u pacientky echokardiografickým vyšetřením



Obr. 1 Zadopřední skiagram hrudníku, dilatace srdečního stínu hypertrofickou pravou komorou srdeční

Laskavě zapůjčil doc. MUDr. Jaroslav Ort, CSc., Radiologická klinika, VFN a 1. lékařská fakulta UK.

zjištěna těžká plicní hypertenze, nevysvětlitelná onemocněním levého srdce. Nemocná byla neprodleně doporučena na naše pracoviště a ihned jí bylo provedeno komplexní vyšetření.

Při přijetí byl nemocné naměřen arteriální krevní tlak 110/70 mmHg, tachykardie 104/min, pulsním oxymetrem změřena saturace krve kyslíkem 95%. U pacientky byla zjištěna námahová dušnost funkční klasifikace NYHA III–IV.

V klinickém nálezů byla přítomna akcentace 2. ozvy nad plicnicí, systolický šelest s maximem nad dolním sternem, dýchání sklípkové bez vedlejších fenoménů a byly zjištěny známky pravostranné srdeční nedostačenosti (játra 1 cm pod oblouk žeberní, perimaleolární otoky dolních končetin). V laboratorním vyšetření jsme zaznamenali následující hodnoty: kreatinin 80 $\mu\text{mol/l}$, celkový bilirubin 31 $\mu\text{mol/l}$, BNP (brain natriuretic peptide) 441 ng/l. Na zadopředním skiagramu hrudníku byla přítomna oboustranná dilatace srdečního stínu a přiměřená náplň v malém oběhu (*obrázek 1*). Na EKG byla zaznamenána sinusová tachykardie, osa srdeční doprava, hraniční P pulmonale, inkompletní blokáda pravého Tawarova raménka a nespecifické repolarizační změny ve svodech II, III, aVF, V5 a V6 (*obrázek 2*). V echokardiografickém obraze dominovaly enormně zvětšené pravostranné srdeční oddíly (pravá komora apikálně 56 mm, pravá síň apikálně 43 mm) oproti malým rozměrům levostranných srdečních oddílů (levá komo-



Obr. 2 Křivka EKG u nemocné s těžkou plicní arteriální hypertenzí



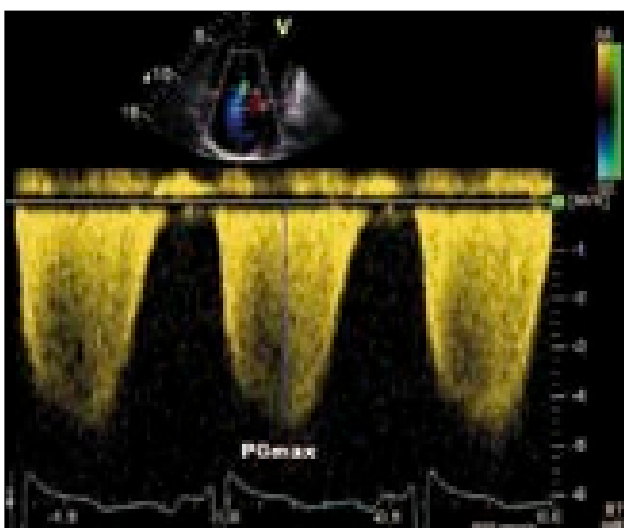
Obr. 3 Transtorakální echokardiografie, apikální čtyřdutinová projekce s dilatací pravostranných srdečních oddílů

PK – pravá komora, PS – pravá síň, LK – levá komora, LS – levá síň



Obr. 4 Transtorakální echokardiografie, parasternální projekce na dlouhou osu srdeční s malou utlačenou dutinou levé komory srdeční

Ao – aorta, LK – levá komora srdeční



Obr. 5 Transtorakální echokardiografie, kontinuálně dopplerovský záznam (dolní část obrázku) proudění trikuspidální regurgitace s vyznačením maximálního tlakového gradientu (PG_{max})

ra parasternálně v diastole 27 mm, levá síň parasternálně 28 mm, apikálně 26 × 39 mm). Hypertrofická a dilatovaná pravá komora srdeční (tloušťka stěny subxifoidálně 8,3 mm) měla prokázánu velmi těžkou systolickou dysfunkci (enddiastolický objem 85 ml, endsystolický objem 68 ml, ejekční frakce 21 %), tenze v plicnici byla výrazně zvýšena s odhadovaným systolickým tlakem (PASP) 100–105 mmHg při odhadované výrazně zvýšené tenzi v pravé síni (RAP) 20–25 mmHg. Byla přítomna významná trikuspidální regurgitace 4+, mírně dilatovaný kmen plicnice 26 mm s mírnou až středně významnou pulmonální regurgitací 2+. Hyperkontraktilní levá komora srdeční s paradoxním pohybem mezikomorového septa měla systolickou funkci v normě s ejekční frakcí 65%. Středně velký cirkulární perikardiální výpotek nebyl hemodynamicky významný (obrázky 3, 4, 5).

Pravostranná srdeční katetrizace s hemodynamickým vyšetřením potvrdila těžkou plicní hypertenzi se středním tlakem v plicnici (PAMP) 81 mmHg a plicní arteriální rezistencí (PAR) 32,29 WU. Test akutní plicní vazodilatace provedený syntetickým analogem prostacyklinu byl negativní. Probíhala další vyšetření v rámci diferenciálně diagnostického procesu; vyloučili jsme sekundární etiologii onemocnění a stav uzavřeli jako idiopatickou plicní arteriální hypertenzi těžkého stupně. Pacientce byl zaveden permanentní centrální žilní katetr do vena subclavia dextra a byla zahájena kontinuální léčba analogem prostacyklinu – epoprostenolem. Nemocná dobře tolerovala postupné zvyšování dávky epoprostenolu až na hodnotu 5,6 ng/kg/min a naučila se samostatně ovládat ředění i zacházení s ambulantní infuzní pumpou. U nemocné byla vytitrována i odpovídající dávka diuretika, nastavena účinná koncentrace INR při zavedené antikoagulaci a byla propuštěna do ambulantní péče.

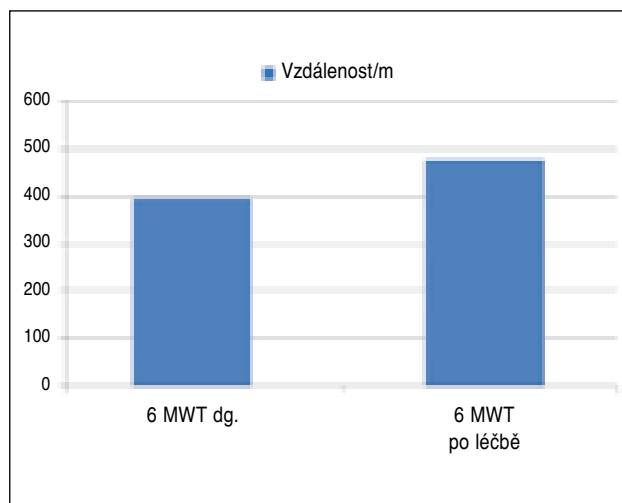
V následné době měla být posuzována reakce na zavedenou léčbu a zváženo zařazení nemocné do transplantačního programu.

Současně po časně ambulantní kontrole došlo během dvou dnů u nemocné k vzestupu váhy o tři kilogramy, nárůstu objemu břicha a objevení se perimaleolárních otoků. Laboratorně byly zjištěny tyto hodnoty: kreatinin 112 μ mol, celkový bilirubin 82 μ mol/l, BNP 843 ng/l. Přes přechodné zlepšení při intenzifikaci diuretické léčby však došlo k dalšímu zhoršení klinického nálezu s tachykardií, oligurií a respirační insuficiencí I. typu, která si vyžádala hospitalizaci na koronární jednotce s nutností neinvazivní ventilační podpory. Ataku multiorgánového selhání se podařilo zvládnout a byla zvýšena dávka epoprostenolu (7,2 ng/kg/min). Ke stávající léčbě byl přidán perorální sildenafil v dávce 3 × 20 mg. Klinický nálezu byl stabilizován a nemocná mohla být předána na standardní oddělení. Kontaktovali jsme transplantační centrum a provedli veškerá potřebná vyšetření před plicní transplantací. Pacientka však zareagovala na komplexní kombinační léčbu nad očekávání dobře. Při uspokojivé klinické léčbě po prodloužené rehabilitaci byla opět propuštěna do ambulantního sledování a další kontroly jen ukázaly pokračující příznivý klinický vývoj. Pro dobrý stav byly přípravy k transplantaci pozastaveny, pacientka nesplňovala kritéria pro zařazení.

Tabulka I

Hemodynamické parametry nemocné při stanovení diagnózy a po čtrnáctiměsíční kombinaci léčby

Hemodynamické parametry	Hodnoty při stanovení diagnózy	Hodnoty po šestnácti měsících léčby
Systémový tlak (mmHg)	127/93	120/80
Tlak v pravé síni (mmHg)	30	13
Tlak v pravé komoře (mmHg)	108/37	93/23
Tlak v plicnici (mmHg) systolický/diastolický/ střední	110/62/81	105/45/66
Tlak v zaklínění (mmHg)	19	5
Plicní cévní rezistence (W.j. = Woodovy jednotky)	32,29	18,1
Transpulmonální gradient (mmHg)	62	61
Srdeční výdej (l/min)	1,92	3,37
Srdeční index (l/min/m ²)	1,2	2,33



Obr. 7 Test šestiminutovou chůzí při stanovení diagnózy a po léčbě

Následovalo ambulantní sledování nemocné. Zvýšili jsme dávku sildenafilu na 3 × 30 mg denně s přiměřeným dalším kontinuálním nárůstem dávky epoprostenolu na hodnotu 11,4 ng/kg/min. Při kontrolním hemodynamickém vyšetření byla opět potvrzena těžká plicní hypertenze se středním tlakem v plicnici 66 mmHg; nicméně po šestnáctiměsíční kombinované léčbě epoprostenolem a sildenafilem došlo ke snížení měřených tlaků (tabulka I, obrázek 6) a zlepšila se i výkonnost nemocné při kontrolním testu šestiminutovou chůzí (obrázek 7). Pacientka je nadále stabilní.

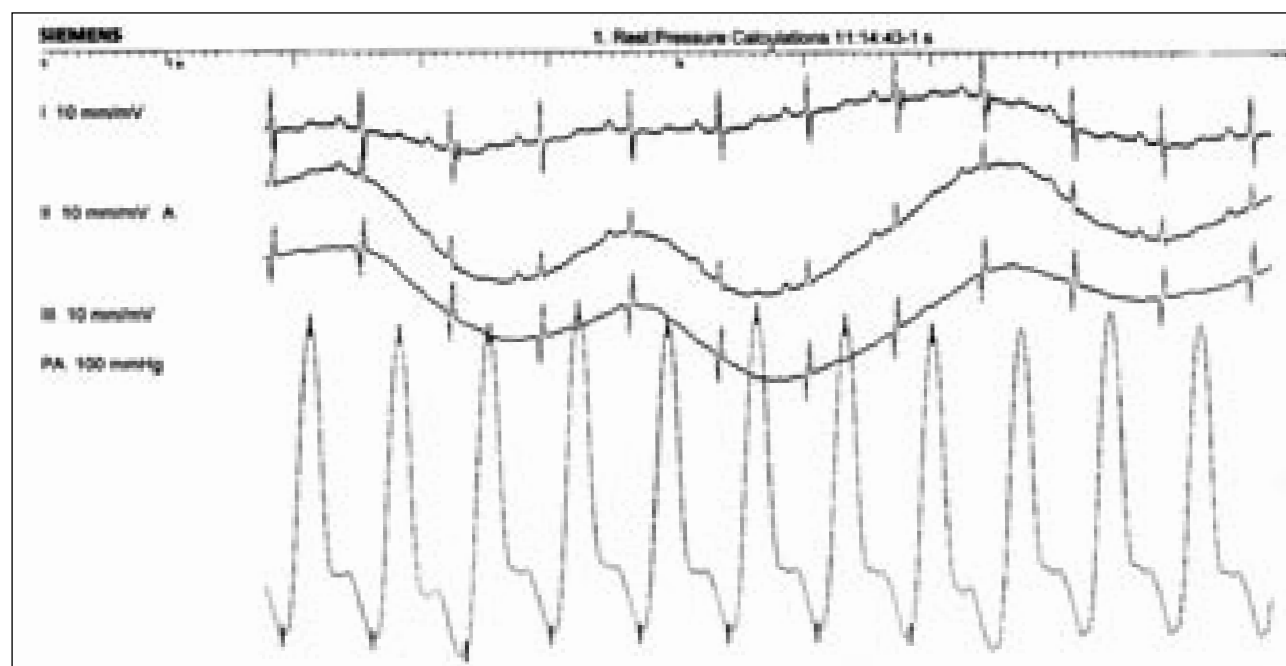
DISKUSE

Plicní arteriální hypertenze je onemocnění plicních arteriol, kde se v různé míře uplatňují jak faktory genetické, tak i faktory zevního prostředí.⁽¹⁾ I přes

dostupnost nových specifických léků má onemocnění mnohdy nepříznivou prognózu.

U pacientky jsme diagnostikovali pokročilou idiopatickou plicní arteriální hypertenzi charakterizovanou téměř čistě prekapilární plicní hypertenzí. Na postkapilární složce se pravděpodobně podílí porucha plnění levé komory, která je utlačena diastolickou a hypertroficou pravou komorou. Naměřený vysoký tlak v pravé síni při úvodním hemodynamickém vyšetření byl způsoben pravostranným srdečním selháním.

Léčbu u pacientky v klinickém stadiu NYHA IV jsme zahájili intravenózním epoprostenolem. Jde o nejúčinnější způsob farmakoterapie PAH, která zlepšuje hemodynamiku, funkční zdatnost a prognózu.⁽²⁾ I přes postupné zvyšování dávky epoprostenolu došlo k pravostrannému srdečnímu selhání. Klinický stav nemocné se pak podařilo dlouhodobě stabilizovat



Obr. 6 Záznam hemodynamické křivky z plicnice

přidáním sildenafilu.⁽³⁾ Kombinační léčba umožňuje postihnout více patogenetických mechanismů, které se podílejí na rozvoji onemocnění. Současná léčba epoprostenolem a sildenafilem byla nedávno prezentována na konferenci American Thoracic Society v roce 2007 (Simonneau G, et al. Ann Int Med 2008, v tisku).

U nemocných, léčených oběma preparáty, se ve srovnání s monoterapií epoprostenolem zlepšila významně funkční zdatnost, hemodynamika, doba do klinického zhoršení a rovněž prognóza.

ZÁVĚR

Kombinační léčba PAH je logickým postupem u onemocnění, na jehož rozvoji se podílí více patogenetických mechanismů. Účinnost kombinace prostanoidů a sil-

denafilu je doložena klinickou zkušeností a rovněž údaji z randomizovaných klinických studií.

LITERATURA

1. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension – mechanism of disease. N Engl J Med 2004;351:1655–65.
2. Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:56S–61S.
3. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005;353:2148–57.

Došlo do redakce 30. 1. 2008

Přijato po úpravách 21. 4. 2008