

Infekční komplikace dlouhodobé intravenózní léčby epoprostenolem u pacientů s plicní arteriální hypertenzí

David Ambrož, Pavel Jansa, Jana Marešová, Michael Aschermann, Aleš Linhart

2. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Ambrož D, Jansa P, Marešová J, et al. **Infekční komplikace dlouhodobé intravenózní léčby epoprostenolem u pacientů s plicní arteriální hypertenzí.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):488–490.

Cíl: Zhodnotit četnost infekčních a mechanických komplikací u nemocných léčených kontinuálním podáváním epoprostenolu do centrálního permanentního žilního katetru.

Metodika: Retrospektivní zpracování souboru dvaceti pacientů léčených v Centru pro plicní hypertenzi 2. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Výsledky: Výskyt sepse v našem souboru pacientů léčených epoprostenolem byl 0,18 na 1 000 dnů podávání epoprostenolu. Frekvence lokálních infekcí permanentního katetru byla 0,48 na 1 000 dnů.

Závěr: Sepse nebo lokální infekční komplikace se u dobře edukovaných nemocných vyskytují s velmi nízkou četností.

Klíčová slova: Epoprostenol – Plicní hypertenze – Sepse

Ambrož D, Jansa P, Marešová J, et al. **Infectious complications of long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8):488–490.

Aim: To evaluate the frequency of infectious and mechanical complications experienced by patients treated with continuous epoprostenol delivery using indwelling central venous catheters.

Methods: Retrospective analysis of data of 20 patients treated in the Pulmonary Hypertension Center of the Internal Department 2, General University Hospital and Charles University Medical School 1.

Results: The incidence of sepsis in our epoprostenol-treated patients was 0.18 per 1,000 days of epoprostenol administration. The frequency of indwelling catheter-related local infections was 0.48 per 1,000 days.

Conclusion: The rates of sepsis or local infectious complications are very low in well educated patients.

Key words: Epoprostenol – Pulmonary hypertension – Sepsis

Adresa: MUDr. David Ambrož, 2. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: dambroz@seznam.cz

Úvod

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je závažné onemocnění plicního oběhu, které při neléčení vede nezvratně k pravostrannému srdečnímu selhání a smrti. Podle takzvané Benátské klasifikace z roku 2003 se plicní hypertenze dělí do pěti základních tříd (viz *tabulka 1*). Do skupiny sdružené pod společný název plicní arteriální hypertenze jsou zařazena onemocnění s primárním postižením plicní cirkulace, a to idiopatické povahy nebo spojené s podáváním

léků nebo toxinů či s jinými onemocněními, jako jsou např. systémová onemocnění pojiva nebo HIV infekce. PAH je definována středním tlakem v plicnici > 25 mm Hg a zároveň tlakem v zaklínění < 15 mm Hg. Odhad prevalence PAH se literárně uvádí v rozmezí 15–26 nemocných na milion obyvatel.^(1,2) Prognóza neléčené PAH je extrémně špatná a je srovnatelná s prognózou pozdě diagnostikovaných solidních zhoubných nádorů. Nemocní ve funkční třídě NYHA IV mají medián přežití pouze šest měsíců.⁽³⁾

Podpořeno grantem VZ MŠMT č. 0021620817.

Tabulka 1 Benátská klasifikace chronické plicní hypertenze

1. Plicní arteriální hypertenze
 - 1.1. Idiopatická
 - 1.2. Familiární
 - 1.3. V souvislosti se systémovými onemocněními, vrozenými levo-
-pravými zkraty (velké, malé, korigovatelné, nekorigovatelné),
portální hypertenzí, HIV infekcí, abúzem drog a toxických látek
(anorektika, amfetamin, metamfetamin, L-tryptofan, kokain,
některá chemoterapeutika), glykogenózou I. typu, Gaucherovou
chorobou, hemoglobinopatiemi, myeloproliferativními onemoc-
něními, onemocněními štítné žlázy, hereditární hemoragickou
telangiektazií (Rendu-Osler-Weber)
 - 1.4. Při postižení plicních venul a/nebo plicních kapilár (plicní veno-
okluzivní nemoc, plicní kapilární hemangiomatóza)
Persistující plicní hypertenze novorozenců
2. Plicní hypertenze při postižení levého srdce
 - 2.1. Onemocnění myokardu levého srdce
 - 2.2. Onemocnění chlopní levého srdce
3. Plicní hypertenze při plicních onemocněních a/nebo při hypoxemii
 - 3.1. Chronická obstrukční plicní nemoc
 - 3.2. Intersticiální plicní procesy
 - 3.3. Obstrukční spánková apnoe
 - 3.4. Chronická alveolární hypoventilace u zdravých plic (poruchy
regulace dýchání, poruchy neuromuskulární)
 - 3.5. Chronická výšková hypoxie
 - 3.6. Vývojové abnormality (alveolokapilární dysplazie)
4. Plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci
 - 4.1. Tromboembolická obstrukce proximálních plicních tepen
 - 4.2. Tromboembolická obstrukce distálních plicních tepen
 - 4.3. Netrombotická plicní embolie (tumor, tuk, paraziti, cizí těleso)
5. Plicní hypertenze z jiných příčin
 - 5.1. Sarkoidóza
 - 5.2. Histiocytóza X
 - 5.3. Fibrotizující mediastinitida

Klíčovým patofyziologickým mechanismem vedoucím k PAH je endotelová dysfunkce daná nedostatkem vasodilatačně, antikoagulačně a antiproliferačně působících faktorů (např. prostacyklinu či NO) a nadměrná produkce vasokonstrikčně působících faktorů (např. endotelin 1). Důsledkem tohoto nepoměru je zpočátku reverzibilní vasokonstrikce plicních arteriol a později ireverzibilní hypertrofie intimy a medie, která vede ke vzniku tzv. plexiformních lézí a trombóz in situ.⁽⁴⁾ K moderním léčebným možnostem patří podávání syntetických derivátů prostacyklinu.^(5,6)

Epoprostenol je první syntetický derivát prostacyklinu, který byl úspěšně použit v léčbě PAH. Původně se o něm uvažovalo jen jako o mostu k transplantaci plic, avšak léčebné výsledky medikamentózní terapie předčily očekávání a prognosticky překonaly výsledky transplantace plic pro diagnózu plicní hypertenze.⁽⁶⁾ Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu, který trvá přibližně tři minuty, a teplotní nestabilitě naředěného roztoku epoprostenolu, je nutno ho podávat kontinuálně intravenózně do permanentního centrálního žilního katetru za pomoci osobního

perfuzoru a za stálého 24hodinového chlazení roztoku. Při náhlém přerušení infuze hrozí za přibližně pětinasobek biologického poločasu, tj. asi za 15 minut, razantní vzestup tlaku v plicnici a akutní pravostranné srdeční selhání. Léčba epoprostenolem klade velké nároky na pacienta, který se musí naučit nejenom obsluhu osobního perfuzoru, ale také za sterilních podmínek zvládnout ředění roztoku, výměnu setů a pravidelné převazy implantovaného permanentního katetru. Při této manipulaci může dojít k bakteriální kontaminaci, což je nejčastější příčina sepse u nemocných léčených tímto způsobem. Další příčinou vzniku sepse může být i progresse lokální infekce tunelu permanentního katetru. Kromě sepse může lokální zánět vést k uvolnění katetru a jeho vytažení se všemi výše uvedenými důsledky. Cílem naší práce bylo zhodnotit počet a závažnost infekčních a mechanických komplikací léčby epoprostenolem u pacientů sledovaných v Centru pro plicní hypertenzi 2. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Metodika

Od 1. 3. 2003 do 30. 9. 2008 mělo či má celkem 20 pacientů s plicní arteriální hypertenzí (dvanáct žen, průměrný věk sledovaných $41,4 \pm 14,9$ let) implantován tunelizovaný permanentní centrální žilní katetr sloužící k léčebnému podávání epoprostenolu. Retrospektivně jsme zpracovali naše sledování těchto pacientů a zaměřili se na infekční a mechanické komplikace parenterální léčby epoprostenolem. Jako sepsi způsobenou touto terapií jsme považovali takovou infekci, kde byly přítomny klinické a laboratorní známky systémového infekčního onemocnění, při níž byl v hemokultuře kultivačně potvrzen patogen a zároveň nebyla přítomna jiná zjevná příčina infekce. U všech nemocných jsme spočítali počet dnů, kdy užívali epoprostenol a celkový počet sepse jsme přepočítali na 1 000 dnů užívání epoprostenolu. Zároveň jsme zaznamenali i lokální infekce katetru bez celkových známek infekce a jiné mechanické komplikace katetru.

Výsledky

Dvacet nemocných užívalo epoprostenol celkem 16 658 dnů. Minimální počet dnů na léčbu byl 39 dnů a maximální pak 2 059 dnů s průměrnou dobou 833 dnů. Počty případů pacientů se sepsi, kteří splňovali výše uvedená kritéria, byly tři. To znamená, že sepse se vyskytla s frekvencí 0,18 případů na 1 000 dnů užívání epoprostenolu. Základní demografické údaje pacientů, počet dnů na léčbu a etiologické agens jsou uvedeny v tabulce 2. Při bližším zkoumání jsme našli pouze jeden rizikový faktor. Všechny tři infekční komplikace vznikly u nemocných v prvním půl roce od zahájení léčby. Žádný léčený pacient nebyl diabetik, jedna nemocná byla po splenektomii pro hypersplenismus, ale tato nemocná zatím žádnou infekční komplikaci léčby neměla.

Princip léčby infikovaného katetru spočívá v podávání antibiotik podle citlivosti cestou periferní kanyly. Současně

Tabulka 2 Základní charakteristika souboru

Pacient č.	Věk (roky)	Počet dnů léčby epoprostenolem	Pohlaví	Sepse	Agens
1	31	51	M	ne	
2	14	270	Ž	ne	
3	60	360	M	ne	
4	29	771	M	ne	
5	30	1 688	M	ne	
6	57	1 085	M	ne	
7	50	522	M	ne	
8	36	818	M	ano	<i>Corynebacterium spec. + Staphylococcus aureus</i>
9	39	1 410	M	ne	
10	44	1 418	M	ne	
11	69	1 630	M	ne	
12	17	1 993	M	ne	
13	40	2 059	M	ne	
14	38	429	M	ne	
15	53	738	Ž	ano	<i>Staphylococcus aureus</i>
16	31	480	M	ne	
17	63	39	M	ne	
18	61	139	M	ano	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
19	38	716	Ž	ne	
20	31	42	M	ne	

M – muž, Ž – žena

se aplikuje toto antibiotikum spolu s heparinem do permanentního centrálního katetru. Epoprostenol je po dobu léčby (což je obvykle kolem čtyř týdnů) podáván do dočasně zavedeného permanentního katetru.

Lokálních případů infekce permanentního katetru jsme zaznamenali celkem osm, což představuje 0,48 případu na 1 000 dnů léčby. V jediném případě vedla lokální infekce ke vzniku sepse. Celkem v pěti případech byl centrální žilní katetr vyměněn, a to dvakrát pro lokálně neovládnutelnou infekci s uvolněním katetru; ve dvou dalších případech pro prosté mechanické vytažení katetru. V jednom případě byl katetr reimplantován pro dislokaci do periferní žíly, kde způsobil hlubokou žilní trombózu pravé horní končetiny. Dvakrát vznikl při jeho zavádění klinicky nevýznamný pneumothorax, který jsme řešili konzervativně, bez nutnosti aktivního sání. Žádná z komplikací nevedla k úmrtí nemocného.

Diskuse

Sepse i lokální infekční komplikace nejčastěji vyvolávají grampozitivní bakterie dobře citlivé vůči antibiotikům.

Infekční komplikace se u našich pacientů vyskytly v relativně malém počtu. Ve všech třech případech nastala sepe v prvním roce užívání epoprostenolu, což pravděpodobně odráží menší zkušenost nemocných.

Ve světové literatuře se na toto téma vyskytují pouze ojedinělé práce. Největší je multicentrická prospektivní studie provedená v letech 2003–2006⁽⁷⁾ v sedmi centrech v USA, zabývajících se léčbou PAH pomocí epoprostenolu. Tento lék byl podáván pacientům po dobu celkem 201 158 dnů. Sepse způsobená aplikací epoprostenolu byla zjištěna v 87 případech, což znamená frekvenci 0,43 případu na 1 000 dnů. Naše výsledky jsou tedy v tomto směru srovnatelné nebo dokonce lepší. Jako nejčastější agens byly zachyceny zejména koaguláza-negativní *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus* a *Micrococcus*. Jiné komplikace nebyly v této práci uvedeny.

V jiné práci⁽⁸⁾ se autoři zaměřili na výskyt sepsí u nemocných léčených epoprostenolem za využití tzv. systému „closed hub system“, což je speciální antibakteriální spojení pumpy a implantovaného katetru. Bez tohoto systému byla frekvence sepsí 0,89 na 1 000 dnů užívání epoprostenolu; po jeho zavedení klesl výskyt sepsí na 0,1 na 1 000 dnů.

Závěr

Léčba PAH pomocí epoprostenolu je stále jednou z nejúčinnějších léčebných možností pokročilých stadií onemocnění. Zásadní nevýhodou je složitá cesta aplikace s rizikem závažných komplikací. Výskyt těchto komplikací u dobře edukovaných nemocných je velmi nízký. Díky tomu užitek z léčby vysoce převyšuje rizika s léčbou spojená. Klíčová je zkušenost centra, kde jsou nemocní edukováni a dále sledováni. Jako zásadní se jeví možnost řešit případné infekční či mechanické komplikace bez nutnosti extrakce permanentního katetru s následnou reimplantací.

Literatura

- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–30.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–9.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Int Med* 1991;115:343–9.
- Farber HV, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655–65.
- Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:565–615.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 780–8.
- Centers for Disease Control and Prevention; bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:170–2.
- Akagi S, Matsubara H, Ogawa A, et al. Prevention of catheter-related infections using a closed hub system in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2007;71:559–64.

Došlo do redakce 13. 2. 2009

Přijato po úpravách 23. 6. 2009