

WPŁYW LECZENIA NA ŻYCIE PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

THE IMPACT OF TREATMENT ON THE LIFE OF PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

mgr farm. Monika Kopiszka

Streszczenie

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) jest schorzeniem przewlekłym o ciężkim przebiegu, cechującym się występowaniem podwyższonego ciśnienia krwi w tętnicy płucnej. Chociaż w ostatnim czasie nastąpił znaczący postęp w leczeniu tej choroby, to jednak warunkiem skutecznej terapii jest odpowiednio wczesne rozpoznanie – które jest niestety znacznie utrudnione ze względu na niespecyficzne objawy i brak prostej metody diagnostycznej – oraz wdrożenie właściwego postępowania farmakologicznego.

W artykule przedstawiono podział tętniczego nadciśnienia płucnego ze względu na etiologię, zaprezentowano sposoby leczenia objawowego i uzupełniającego oraz postępowania terapeutycznego z uwzględnieniem leków m.in. z grup: antagonistów receptora endoteliny (ERA), inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), analogów prostacykliny, antagonistów receptora dla prostacykliny. Opisano także wpływ leczenia na życie pacjentów dotkniętych tym schorzeniem.

Słowa kluczowe: tętnicze nadciśnienie płucne, leczenie, programy lekowe, choroba

Skróty:

BMPR2	receptor typu 2 morfogenetycznego białka kości
cAMP	cykliczny monofosforan adenozyiny
cGMP	cykliczny monofosforan guanozyiny
CTD	choroba tkanki łącznej
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
DPAH	tętnicze nadciśnienie płucne wywołane lekami
ERA	antagonista receptora endoteliny
ET-1	endotelina
FDA	Agencja Żywności i Leków
HIV	ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności

HPAH	dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne
IPAH	idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne
NO	tlenek azotu
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne
PAPm	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej
PDE-5	fosfodiesteraza typu-5
PGI2	prostaglandyna
PH	nadciśnienie płucne
PTE	tromboendarektomia płucna
PVR	naczyniowy opór płucny
RHC	cewnikowanie prawego serca
6MWD/6MWT	dystans w teście 6-minutowego marszu/test 6-minutowego marszu
SSRI	inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
WHO-FC	klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia

Osoby chorujące na tętnicze nadciśnienie płucne stanowią dość niejednorodną grupę chorych. Jest to wynikiem odmiennych przyczyn choroby, a co za tym idzie – różnego nasilenia objawów i szybkości ich narastania, zróżnicowanego wieku, w którym objawy te się pojawiają oraz mogących występować chorób towarzyszących. U części pacjentów choroba objawia się już w dzieciństwie lub wczesnej młodości i rozwija powoli, dlatego przyzwyczajają się oni do stopniowego ograniczania wydolności fizycznej i prowadzą bardziej oszczędzający tryb życia, podczas gdy u innych początek i postęp są gwałtowne i wywołują dramatyczne objawy uniemożliwiając często normalne funkcjonowanie.

Pomimo bardzo indywidualnych historii choroby borykają się z podobnymi problemami zdrowotnymi i psychospołecznymi. W związku z tym, że cierpią na schorzenie rzadkie, nieznane powszechnie i z niespecyficznymi dolegliwościami zwykle są późno diagnozowani, a w momencie rozpoznania choroba bywa już na zaawansowanym etapie. Ciężki przebieg tętniczego nadciśnienia płucnego oraz jego przewlekły i postępujący charakter w wielu przypadkach zmuszają pacjentów do znaczących zmian w życiu rodzinnym i zawodowym. [1]

Ogólna charakterystyka i etiologia

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą, w przebiegu której dochodzi do ograniczenia przepływu krwi przez tętnice płucne łączące prawą komorę serca z płucami. Tętnice te zwężają się, a część z nich ulega całkowitemu zamknięciu. W wyniku utrudnionego przepływu krwi przez płuca u chorych dochodzi do powiększenia prawej części serca, czyli prawej komory i prawego przedsionka. Z upływem czasu rozwija się niewydolność prawej komory serca, pojawiają się obrzęki kończyn dolnych, puchlina brzuszna i załabnięcia. Ważną konsekwencją ograniczonego przepływu krwi przez płuca jest utrudnione pobranie przez krew tlenu potrzebnego do prawidłowego funkcjonowania narządów organizmu, w tym mięśni. Początkowo pacjenci odczuwają „brak tchu” jedynie przy dużych wysiłkach, natomiast w zaawansowanej chorobie nawet przy codziennych czynnościach takich jak mycie się czy przemieszczanie w obrębie mieszkania. [1]

Nadciśnienie płucne definiuje się jako podwyższenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPm) > 25 mm Hg w spoczynku, oznaczonego za pomocą prawostronnego cewnikowania serca (RHC). Prawidłowe średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PAPm) w spoczynku oscyluje około $14 (+/- 3)$ mm Hg z górną granicą normy wynoszącą około 20 mm Hg. Chorych z wartościami ciśnienia w tętnicy płucnej na poziomie 21-24 mm Hg należy obserwować, jeżeli występuje u nich podwyższone ryzyko wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH). Mogą to być pacjenci z chorobami tkanki łącznej (CTD) lub członkowie rodzin z dziedzicznym nadciśnieniem płucnym (HPAH). [2]

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) stanowi pierwszą z pięciu grup jakie wyróżnia się w klinicznej klasyfikacji nadciśnienia płucnego (PH), przy czym grupa ta również nie jest jednorodna pod względem etiologii, gdyż wyróżnia się w jej obrębie:

- tętnicze nadciśnienie płucne idiopatyczne – o nieznanych przyczynach, pojawiające się samoistnie, w większości przypadków u ludzi młodych, przed 35 rokiem życia,
- tętnicze nadciśnienie płucne o podłożu genetycznym (HPAH) spowodowane wystąpieniem mutacji genu receptora białka morfogenetycznego kości 2 (BMPR2) oraz innych mutacji określane jest jako rodzinne, gdyż może być dziedziczone,
- tętnicze nadciśnienie płucne powodowane występowaniem innych schorzeń takich jak: wrodzone wady serca, zakażenie wirusem HIV, nadciśnienie wrotne,

- schistosomatoza, a także choroby tkanki łącznej (twardzina układowa, toczeń trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe),
- tętnicze nadciśnienie płucne polekowe (DPAH) powodowane niektórymi toksynami i lekami, w tym lekami hamującymi łaknienie: fenfluraminą, deksfenfluraminą oraz aminoreksem, a także inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i niektórymi substancjami o działaniu przeciwnowotworowym. [2,7]

Częstość występowania tętniczego nadciśnienia płucnego, według danych o zachorowaniach z różnych krajów, to 15-50 przypadków na milion mieszkańców. W Polsce szacuje się, że jest to 30 przypadków na milion w populacji osób dorosłych oraz 12 przypadków na milion w populacji dziecięcej. [10] Średnia wieku pacjentów wynosi 45-50 lat, przy czym wśród kobiet odnotowuje się dwa razy więcej zachorowań niż wśród mężczyzn. [1]

Zwykle od wystąpienia pierwszych objawów choroby do pierwszego kontaktu pacjenta z lekarzem upływa około 12 miesięcy, a do rozpoczęcia właściwego leczenia od 2 do 4 lat. Powodem późnego rozpoznania jest niespecyficzność objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, które są takie same jak w przebiegu innych chorób układu krążenia i/lub układu oddechowego. W początkowej fazie związane są głównie z wysiłkiem: duszność, zmęczenie, osłabienie, bóle dławicowe i omdlenia. Na bardziej zaawansowanym etapie dołącza się suchy kaszel i chrypka, wodobrzusze, krwiotłucie oraz sinica (sine zabarwienie warg, nosa, uszu, palców rąk i stóp), przy czym jest ona najbardziej typowa dla osób z zespołem Eisenmangera – postacią tętniczego nadciśnienia płucnego występującego u części pacjentów z wrodzoną wadą przedsionkową serca. Pacjenci często zaprzeczają swoim objawom bojąc się postawienia niekorzystnej diagnozy. Niejednokrotnie zdarza się, że dolegliwości tłumaczą starszym wiekiem, nadmierną masą ciała, paleniem papierosów lub niewytrenowaniem. [1]

WHO zdefiniowało cztery klasy czynnościowe nadciśnienia płucnego [10]:

- klasa I – bez ograniczeń aktywności fizycznej; zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego,

- klasa II – niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej bez dolegliwości w spoczynku; zwykła aktywność fizyczna powoduje nieproporcjonalną duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
- klasa III – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej, bez dolegliwości w spoczynku; aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy,
- klasa IV – niezdolność do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów; występują symptomy niewydolności prawej komory. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku, a wszelka aktywność fizyczna nasila objawy.

Opóźnienie w postawieniu prawidłowej diagnozy skutkuje wyraźnym pogorszeniem stanu klinicznego. 95% pacjentów w momencie pojawienia się pierwszych objawów znajduje się już w II klasie czynnościowej według WHO, a w momencie rozpoznania nadciśnienia płucnego aż 94% pacjentów zgłasza objawy w klasie III. [10]

Ze względu na stopień skomplikowania leczenie chorych na tętnicze nadciśnienie płucne powinno odbywać się w wyspecjalizowanych ośrodkach, w których personel ma niezbędne doświadczenie. Obecnie program leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych realizują 23 ośrodki w całej Polsce. Zdecydowana większość leków stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego jest w Polsce zarejestrowana i refundowana. [1]

Do programu lekowego mogą być włączeni chorzy, których dotyczy jedno z poniższych rozpoznań:

- idiopatyczne nadciśnienie płucne,
- rodzinne tętnicze nadciśnienie płucne,
- tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki płucnej (konieczne jest wykluczenie postaci z dominującym włóknieniem płuc),
- nadciśnienie płucne związane z wrodzonymi wadami serca/zespołem Eisen-mengera.

Leczenie uzupełniające i objawowe

Leczenie wspomagające ma na celu zmniejszenie dolegliwości oraz poprawę jakości życia chorego. Sposób leczenia w dużej mierze zależy od zgłaszanych przez pacjenta objawów.

Początkowa strategia obejmuje ogólne zalecenia dotyczące aktywności fizycznej dostosowanej do kondycji pacjenta, przy czym należy unikać nadmiernego wysiłku fizycznego obciążającego serce. Chorych o słabej kondycji fizycznej zachęca się do nadzorowanej rehabilitacji. Programy treningowe powinny być przeprowadzane przez ośrodki doświadczone zarówno w opiece nad pacjentem z nadciśnieniem płucnym, jak i rehabilitacją pacjentów z dużymi ograniczeniami wydolności fizycznej. Aktywni pacjenci osiągają poprawę funkcji układu sercowo-oddechowego oraz jakości życia, jednak przed rozpoczęciem nadzorowanego programu rehabilitacji powinni być oni optymalnie leczeni farmakologicznie oraz znajdować się w stabilnym stanie klinicznym. [2]

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym rekomendowane jest szczepienie przeciwko grypie oraz pneumokokowemu zapaleniu płuc. [2]

W przypadku objawów niewydolności prawej komory i zatrzymania płynów, zalecane są leki moczopędne, które pomagają usunąć nadmiar wody objawiający się m.in. obrzękami kończyn dolnych, powiększeniem wątroby czy wodobrzuszem.

W idiopatycznym tętniczym nadciśnieniu płucnym, dziedzicznym tętniczym nadciśnieniu płucnym, tętniczym nadciśnieniem płucnym wywołanym przez leki lub toksyny, w przebiegu chorób tkanki łącznej, a szczególnie w przypadku predyspozycji do zakrzepicy należy rozważyć włączenie leczenia przeciwzakrzepowego. [10]

Uzupełnieniem leczenia nadciśnienia płucnego jest tlenoterapia z wykorzystaniem koncentratora tlenu. Zwiększenie poziomu utlenowania krwi łagodzi uczucie zmęczenia i duszności przez co w istotny sposób wpływa na poprawę jakości życia pacjentów. Tlenoterapia powinna być ściśle monitorowana przez lekarza.

Czynnik ryzyka śmierci pacjentek z nadciśnieniem płucnym stanowi ciąża, choć należy podkreślić, że jego wysokość systematycznie ulega obniżeniu – przynajmniej wtedy, gdy choroba jest dobrze kontrolowana. Obowiązują jednak ogólne zalecenia aby unikać ciąży u wszystkich pacjentek chorujących na nadciśnienie płucne oraz stosować antykoncepcję. Należy również pamiętać, że stosowany w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego bosentan może zmniejszać skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych. [2]

Nadciśnienie płucne ma znaczący wpływ na psychologiczne, społeczne, emocjonalne i duchowe funkcjonowanie pacjentów i ich rodzin. Zespół opiekujący się nimi powinien posiadać wiedzę oraz umiejętności potrzebne do oceny i rozwiązywania problemów z wszystkich wymienionych wyżej dziedzin, a także zapewnić pomoc

specjalistyczną psychiatry lub psychologa klinicznego w przypadku poważnych problemów. [3]

Ponieważ schematy leczenia są zwykle dosyć złożone warto okresowo sprawdzać, czy chory opanował elementy zleconego postępowania. [3]

Leczenie farmakologiczne

Celem leczenia farmakologicznego tętniczego nadciśnienia płucnego jest zmniejszenie objawów chorobowych, a także zapobieganie postępowaniu choroby. Wyróżniamy kilka grup leków ukierunkowanych na leczenie nadciśnienia płucnego. Ich mechanizmy działania są różne, jednakże wszystkie mają na celu rozszerzenie zwężonych tętniczek płucnych oraz powstrzymanie procesu przebudowy ścian naczyń płucnych. Leki obecnie stosowane w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego spowalniają postęp choroby, zmniejszają objawy niewydolności prawej komory serca, wydłużają życie pacjentów oraz poprawiają jego jakość. [10]

W różnych postaciach klinicznych tętniczego nadciśnienia płucnego leczenie farmakologiczne obejmuje terapię standardową, określaną również jako nieswoistą, która nie wpływa bezpośrednio na zmiany patologiczne płucnych naczyń krwionośnych. Stosuje się również terapię swoistą opierającą się o poznane mechanizmy patofizjologiczne tętniczego nadciśnienia płucnego, w której punktami uchwytu są szlaki ulegające zaburzeniu w omawianym schorzeniu, związane z endoteliną (ET-1), prostacykliną (PGI₂) i tlenkiem azotu (NO). Efektem działania tych leków jest:

- poprawa funkcji śródbłonna tętnic płucnych,
- zmniejszenie oporów płucnych,
- ograniczenie przerostu prawej komory serca,
- poprawa wydolności wysiłkowej i parametrów hemodynamicznych,
- zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby i konieczności hospitalizacji
- poprawa przeżywalności. [7]

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego rozpoczyna się od jednego leku – tzw. terapia *up front*. Lekami I-go rzutu są sildenafil oraz bosentan dla pacjentów w II i III klasie czynnościowej nadciśnienia płucnego. Po kilku tygodniach lub miesiącach pacjenci podlegają badaniom, które mają na celu ocenę rezultatów leczenia: ustąpienie objawów takich jak omdlenia, wodobrzusze oraz sprawdzenie wydolności wysiłkowej w 6-minutowym teście marszu, w którym pacjenci powinni pokonać dystans powyżej

440 m. [4] Jeżeli pacjent czuje wyraźną poprawę, a wyniki badań są zadowalające można uznać, że założenia terapeutyczne zostały osiągnięte. Celem leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego jest uzyskanie tzw. profilu niskiego ryzyka, który wskazuje na szanse rocznego przeżycia powyżej 95%. [1] W takiej sytuacji terapia jednym lekiem może być kontynuowana.

Jeżeli natomiast zadowalającej poprawy nie udaje się uzyskać, wówczas do terapii włączane są kolejne leki (tzw. leczenie sekwencyjne), co może znacząco zahamować postęp choroby. [4] Ostatnie badania pokazują, że terapia dwoma lekami jest bardziej skuteczna – leczenie skojarzone efektywniej hamuje postęp choroby, zmniejsza liczbę nieplanowanych hospitalizacji i w większym stopniu poprawia odległe rokowania niż monoterapia. Doustna terapia dwoma lekami powinna być rozważona u każdego pacjenta. [1]

Gdy w wyniku zastosowania terapii dwulekowej takie cele terapeutyczne jak: II klasa czynnościowa oraz normalizacja hemodynamicznych cech niewydolności prawej komory serca nie są osiągnięte, to lekarz może podjąć decyzję o dołączeniu trzeciego leku doustnego lub leków podawanych pozajelitowo – w inhalacjach lub specjalnych wlewach podskórnych lub dożylnych. Decyzja o dołączeniu do terapii kolejnego leku powinna zostać podjęta odpowiednio wcześniej, zanim dojdzie do znacznej progresji choroby. [1]

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5)

U pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym może dochodzić do upośledzenia śródbłonkowego wydzielania tlenku azotu (NO), co jest przyczyną patologicznego obkurczenia drobnych tętnic płucnych, przerostu mięśniówki gładkiej naczyń płucnych, zwłóknienia ścian naczyń oraz proliferacji śródbłonka. [7] Zahamowanie fosfodiesterazy typu 5, enzymu degradującego cykliczny monofosforan guanozyny (cGMP), powoduje – za pośrednictwem szlaku NO/cGMP – rozszerzenie naczyń krwionośnych, w obrębie których stwierdza się ekspresję tego enzymu. Dochodzi do wzmocnienia i wydłużenia działania tlenku azotu, a przez to do rozkurczu mięśni gładkich i w konsekwencji rozszerzenia naczyń. [7] Naczynia płucne zawierają znaczne ilości fosfodiesterazy typu 5 i zastosowanie jej inhibitorów u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym niesie znaczną kliniczną korzyść. Dodatkowo inhibitory te wykazują działanie antyproliferacyjne. [2]

Sildenafil jest silnym i wybiórczym, aktywnym po podaniu doustnym, inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. U chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

leczonych sildenafilem obserwuje się korzystny wpływ leku na wydolność fizyczną oraz hemodynamikę. W randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym wpływ dodania sildenafilu do epoprostenolu wykazano – po 12 tygodniach – wydłużenie testu 6-minutowego marszu i czasu do pogorszenia klinicznego. Zarejestrowana dawka 20 mg stosowana jest przez chorych 3 razy dziennie i może być łączona z podawanym wziewnie tlenkiem azotu, analogami prostacyklin lub bosentanem. [4] Większość działań niepożądanych występuje w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i wynika głównie z wazodylatacji: bóle głowy, zaczerwienienie skóry, krwawienie z nosa. Sildenafil wykazuje niewielkie powinowactwo do fosfodiesterazy typu 6, która występuje w siatkówce oka. Efektem jej blokowania jest widzenie z niebieską poświatą, która trwa, w zależności od przyjętej dawki, 1-2 h. [4]

Tadalafil jest wybiórczym inhibitorem fosfodiesterazy podawanym raz dziennie. [3] W kontrolowanym badaniu klinicznym z randomizacją przeprowadzonym u 406 chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym (53% przyjmowało równolegle bosentan) leczonych tadalafillem w dawce 2, 5, 10, 20 lub 40 mg raz dziennie wykazano korzystny wpływ na wydolność fizyczną i czas pogorszenia klinicznego wówczas, gdy podawano dawkę największą. Lek wykazuje działania niepożądane podobne do sildenafilu. [2]

Antagonisci receptorów dla endoteliny (ERA)

Endotelina 1 silnie obkurcza naczynia płucne i stymuluje mięśnie gładkie i fibroblasty do proliferacji za pośrednictwem receptorów endoteliny typu A lub B. Działa także mitogennie i prozapalnie, sprzyja włóknieniu i rozrostowi komórek, przerostowi oraz przebudowie serca. U chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym wykazano aktywację układu endoteliny w osoczu i w tkance płucnej oraz potwierdzono związek między zwiększonym stężeniem endoteliny 1 a ciężkością przebiegu choroby i dalszym rokowaniem. Wśród leków z grupy antagonistów receptora endotelinowego w farmakoterapii zarejestrowane są: bosentan, ambrisentan i macitentan. [8]

Bosentan jest antagonistą receptorów endotelinowych typu A i B. Jego stosowanie u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym poprawia wydolność wysiłkową, klasę czynnościową, parametry hemodynamiczne, wskaźniki echokardiograficzne i dopplero-wskie oraz spowalnia postęp choroby. [2] W 2001 r. FDA zatwierdziła lek do stosowania u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III lub IV klasie czynnościowej WHO. Lek podaje się w formie doustnej rozpoczynając od dawki 62,5 mg dwa razy dziennie, a następnie zwiększa się ją po 4 tygodniach do 125 mg dwa razy dziennie. Podczas leczenia bosentanem mogą pojawić

się działania niepożądane takie jak: obrzęki, rumień, przekrwienie błony śluzowej jamy nosowej, łagodna niedokrwistość i zależny od dawki wzrost aminotrasferaz (u ok. 10% pacjentów), który jest odwracalny po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku. W związku z tym, u pacjentów stosujących bosentan, należy wykonać badania czynności wątroby raz w miesiącu. Lek wchodzi w interakcje z sildenafiliem, cyklosporyną, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogen oraz odznacza się działaniem teratogennym. [2]

Macitentan jest podwójnym antagonistą receptorów dla endoteliny, stosowanym w monoterapii lub leczeniu skojarzonym w długotrwałej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych z II lub III klasą czynnościową według WHO. Wykazano skuteczność w populacji z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w tym tętniczym nadciśnieniem płucnym idiopatycznym i dziedzicznym, a także tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej oraz związanym ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi wadami serca. Macitentan odznacza się dużym powinowactwem do receptorów endotelinowych i długim czasem ich blokowania w porównaniu do innych leków z tej grupy. Działa na receptory endotelinowe w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych odznaczając się 100-krotnie większą swoistością wobec receptora typu A. W wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy (badanie Serafin), przeprowadzonym u 742 pacjentów z objawowym tętniczym nadciśnieniem płucnym, wykazano znaczne obniżenie ryzyka punktu końcowego, obejmującego zachorowania i zgony w porównaniu z placebo w przedziale 115 tygodni. Macitentan stosowany jest w dawce 10 mg raz na dobę i nie wymaga eskalacji dawki. Do działań niepożądanych leku należą obrzęki oraz owrzodzenia palców związane z twardziną układową, a także zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi < 8 g/dl u 4,3% pacjentów przyjmujących macitentan. W obecności silnych induktorów CYP3A4 może dojść do zmniejszenia skuteczności macitentanu. Należy unikać leczenia macitentanem w skojarzeniu z ryfampicyną, dziurawcem zwyczajnym oraz karbamazepiną i fenytoiną. [6]

Stymulatory cyklazy guanylowej

Cyklaza guanylowa odpowiada w komórce za syntezę cyklicznego guanozyno-3',5'-monofosforanu (cGMP). Wyróżniamy dwie formy cyklaz: umiejscowiona w błonie komórkowej, która ulega aktywacji z udziałem hormonów peptydowych, oraz rozpuszczalna cytozolowa cyklaza guanylowa, która aktywowana jest przez tlenek azotu. Przyłączenie tlenu azotu do rozpuszczalnej cyklazy guanylowej prowadzi do

wzrostu stężenia cGMP i aktywacji kinazy cGMP. W efekcie tego działania zmniejsza się stężenie jonów wapnia i dochodzi do rozszerzenia mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Stymulatory cykazy guanylowej oraz inhibitory fosfodiesterazy 5 ze względu na podobny mechanizm działania nie mogą być stosowane łącznie.

Riociguat jest lekiem stymulującym rozpuszczalną frakcję cykazy guanylowej na dwa sposoby: uwrażliwia cyklazę guanylową na endogenne tlenek azotu poprzez stabilizację wiązania tlenek azotu-cyklaza, a także pobudza enzym bezpośrednio, niezależnie od tlenku azotu, czego efektem jest rozszerzenie naczyń płucnych. [5] W badaniu Repleace randomizowanym, niezaślepionym, przeprowadzonym wieloośrodkowo (w Polsce we Wrocławiu), zmieniono u pacjentów leczenie sildenafillem i tadalafillem na riociguat. Badanie było przeprowadzone wśród chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej II i III według WHO. Poprawę kliniczną osiągnęło 41% pacjentów przyjmujących riociguat oraz 20% pacjentów przyjmujących inhibitory fosfodiesterazy 5. [8] Riociguat jest wskazany dla pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz w przewlekłym zatorowo-zakrzepowym nadciśnieniu płucnym głównie u chorych, którzy nie mogą poddać się operacji chirurgicznej. [9] Leczenie riociguatem rozpoczyna się od dawki 0,5 mg, stopniowo zwiększając ją co dwa tygodnie o 0,5 mg, aż do osiągnięcia dawki docelowej 2,5 mg. [1]

Analogi prostacykliny

Prostacyklina jest wytwarzana w komórkach śródbłonna. Jej wewnątrzkomórkowy mechanizm działania jest uwarunkowany wzrostem stężenia cAMP w komórkach docelowych, co wpływa na usuwanie jonów wapnia z komórek i prowadzi do zahamowania agregacji płytek. Oprócz silnego działania przeciwplatek prostacyklina wpływa na rozszerzenie naczyń płucnych oraz działa antyproliferacyjnie i cytoprotekcyjnie na komórki śródbłonna, dzięki czemu przeciwdziała aktywacji zapalnej śródbłonna i rozwojowi jego dysfunkcji. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym dochodzi do upośledzenia wytwarzania prostacykliny z powodu redukcji ekspresji syntazy prostacykliny. Prostacyklina i jej analogi mogą być podawane dożylnie, wziewnie oraz doustnie.

Epoprostenol jest silnym, krótkodziałającym lekiem rozszerzającym naczynia płucne, podawanym dożylnie przez pompę do ciągłej infuzji, co wiąże się z ryzykiem infekcji dostępu naczyniowego. Początkowo stosuje się 2-6 ng/kg/min. stopniowo zwiększając dawkę przez 6-12 miesięcy. U większości pacjentów optymalna dawka

epoprostenolu wynosi 25-40 ng/kg/min. Zdarzają się też pacjenci wymagający innego dawkowania, zależnie od nasilenia objawów lub występowania działań niepożądanych, np.: rumienia, wysypek, bólu szczęki, dolegliwości odczuwanych w obrębie kończyn dolnych, nudności, biegunek lub bólu głowy. Chociaż stosowanie epoprostenolu jest związane ze wspomnianym ryzykiem, to jednak odznacza się dużą skutecznością. Lek poprawia wydolność wysiłkową, warunki hemodynamiczne oraz wydłuża przeżycie pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym oraz tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu chorób kanki łącznej. [6]

Treprostynil to analog prostacykliny o okresie półtrwania wynoszącym 4 godziny. Stabilny w temperaturze pokojowej, może być podawany w postaci wlewu dożylnego lub podskórnie z użyciem pompy infuzyjnej. [5] Ból w miejscu podania często wpływa na zmniejszenie dawki treprostynilu podawanego podskórnie, co może ograniczać skuteczność terapii, a czasem nawet prowadzi do jej zaprzestania. Leczenie drogą podskórną rozpoczyna się od dawki 1-2 ng/kg/min sukcesywnie ją zwiększając do granicy, którą wyznacza występowanie objawów niepożądanych tj. bólu w miejscu podania, zaczerwienienia skóry, bólów głowy. Dawkę docelową określa się indywidualnie, w większości przypadków oscyluje ona w zakresie 20-80 ng/kg/min. [3]

Iloprost jest podawany drogą wziewną przez urządzenie (specjalny nebulizator lub inhalator), które umożliwia pacjentowi wdychanie leku przez usta. Rozpylona zawiesina o odpowiednio małych cząsteczkach dostaje się do drobnych oskrzeli, a stamtąd do naczyń płucnych. Wykazano, że iloprost poprawia wydolność wysiłkową i parametry hemodynamiczne u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Do działań niepożądanych leku należą: rumień, bóle głowy i kaszel. Ponadto krótki czas działania, wymagający częstych (6 do 9 razy dziennie) 10-cio minutowych inhalacji stanowi trudność w utrzymaniu odpowiedniego stężenia we krwi i może być uciążliwy dla pacjenta.

Agoniści receptora dla prostacykliny

Seleksypag jest pierwszym nieprostanooidowym, selektywnym agonistą receptora prostacyklin. Po podaniu doustnym ulega szybkiej hydrolizie do metabolitu o większej aktywności. [4] Seleksypag wprowadza się do leczenia stopniowo, rozpoczynając od 200 mcg., eskalując dawkę co 200 mcg., aż do osiągnięcia wartości docelowej wynoszącej 1600 mcg. Wpływ seleksypagu na progresję tętniczego nadciśnienia płucnego obserwowano w długoterminowym, wieloośrodkowym badaniu III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo,

w którym uczestniczyło 1156 pacjentów z objawowym tętniczym nadciśnieniem płucnym (I-IV FC WHO). Leczenie seleksypagiem w dawce 200-1600 mcg dwa razy na dobę spowodowało istotne (o 40%) zmniejszenie ryzyka występowania zaostrzeń choroby i zgonu do 7 dni po podaniu ostatniej dawki w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo. Korzystne działanie leku wynika głównie ze zmniejszenia hospitalizacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz innych zdarzeń związanych z rozwojem choroby. Seleksypag, w przeciwieństwie do innych związków wpływających na przekąźnictwo prostacykliny, może być podawany doustnie, co jest znacznie bardziej komfortowe dla pacjentów, a jednocześnie pozwala na uniknięcie działań niepożądanych wynikających z parenteralnej drogi podania takich jak: stan zapalny w miejscu wkłucia, zakrzepica, bakteremia (epoprostenol), ból w miejscu iniekcji (treoprostynil) lub konieczność częstych inhalacji oraz ból żuchwy i szczęki (iloprost). [7]

Leczenie zabiegowe

W przypadku braku odpowiedzi pacjentów na leczenie farmakologiczne konieczne może być leczenie operacyjne, które polega na obustronnej transplantacji płuc lub jednoczesnej transplantacji serca i płuc. Po takim zabiegu chory musi stosować do końca życia leki immunosupresyjne, zapobiegające odrzuceniu przeszczepu. W czasie oczekiwania na przeszczep płuc, w przypadku ciężkiego stanu, lekarz może zdecydować o konieczności wykonania tzw. septostomii przedsionkowej, czyli otworu pomiędzy przedsionkami, który ułatwia przepływ krwi z prawej do lewej części serca. [1] Ze względu na rozwój terapii celowanej dla nadciśnienia płucnego transplantacje są obecnie rzadziej przeprowadzane.

Pacjenci chorujący na przewlekłe nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe mają szanse na całkowite wyleczenie przy zastosowaniu tromboendarektomii płucnej (PTE), polegającej na chirurgicznym usunięciu skrzepu wraz z błoną wewnętrzną tętnic płucnych. Ponadto coraz częstszym rozwiązaniem staje się angioplastyka tętnic płucnych. Jest to alternatywa dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do PTE.

Życie z chorobą

Tętnicze nadciśnienie płucne powoduje zmiany w niemal wszystkich sferach życia człowieka – fizycznej, emocjonalnej, społecznej i zawodowej. Pacjenci muszą nauczyć się radzić sobie ze swoją niepewną przyszłością oraz złożonym leczeniem. Częste hospitalizacje, ograniczona aktywność fizyczna i życiowa, wzrastająca zależność od innych, niemożność realizowania się w różnych rolach życiowych i społecznych,

utrata pozycji zawodowej – to tylko niektóre trudności, z którymi muszą zmagać się pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Według polskich pacjentów chorych na tętnicze nadciśnienie płucne choroba najbardziej niekorzystnie wpłynęła na aktywność fizyczną, wchodzenie po schodach, zatrudnienie/pracę, oraz wykonywanie codziennych czynności, np. robienie zakupów. Schorzenie wpływa również na życie rodzinne i towarzyskie oraz sferę intymną. Pacjenci często czują się wyobcowani z powodu braku zrozumienia choroby przez najbliższe otoczenie i ogół społeczeństwa oraz tego, że ich choroba jest „niewidoczna”. Dodatkowo schorzenie to, ze względu na swoją nazwę, mylone jest z powszechną dolegliwością, jaką jest nadciśnienie tętnicze, i w związku z tym sytuacja pacjenta jest lekceważona. W świetle tych faktów niezwykle ważne jest zwiększenie świadomości społecznej dotyczącej tętniczego nadciśnienia płucnego przez kampanie edukacyjne. Poprawa poziomu wiedzy o tym schorzeniu w kręgach medycznych przyspieszyłaby diagnozę, zwiększyła szansę skutecznej terapii i spowolnienia postępu choroby oraz dała możliwość normalnego życia pacjentom chorym na tętnicze nadciśnienie płucne. [1]

Podsumowanie

W ostatnich latach znacznie poszerzyła się wiedza na temat etiopatologii oraz leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, jednak nadal jest to dosyć rzadkie, poważne i często zagrażające życiu schorzenie. Kiedyś choroba ta była wyrokiem śmierci, obecnie traktowana jest jako schorzenie przewlekłe. Wciąż pojawiają się nowe informacje na temat mechanizmu, obrazu klinicznego i naturalnego przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz możliwości terapii. Kluczową kwestią jest wczesne rozpoznanie choroby i szybka ocena przypadku. Wprowadzenie skutecznego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego pozwala nie tylko zredukować objawy, ale również wydłużyć życie pacjentów oraz poprawić jego komfort.

Bibliografia

1. Kurzyna M., Tętnicze nadciśnienie płucne. Różne aspekty życia pacjentów i ich opiekunów., Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii CMPK, Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock, 2018
2. Humbert M., Kovacs G., Hoemper M., et al., 2022 Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the

European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)
Eur.Heart J., 2022;00:1-114

3. Yaghi S., Novikov A., Trandafirescu T., Clinical update on pulmonary hypertension, J. Investing Med., 2020;0:1-7
4. Lewandowska I., Zielińska-Pisklak M., et al., Nadciśnienie płucne – patofizjologia i wykorzystywane leki., Biul. Wydz. Farm. WUM, 2020, 2, 10-18
5. Nair A., Pharmacologic therapy for pulmonary artery hypertension, Wolters Kluwer Health, 2020;6:35
6. McGoon M., Kane G., Pulmonary Hypertension Clinic Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clin Proc 2009; 84(2):191-207
7. Jasińska-Strschein M., Orszulak-Michalak D., Nowe strategie w farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego, Postępy Hig. Med. Dosw., 2017;71:577-588
8. Kurzyna M., Konferencja – Interwencje w krążeniu płucnym – Riociguat co nowego?, Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii CMKP, Otwock 2021, www.mp.pl
9. Stacy A. Mandras, Hirsh S.Mehta, Anjali Vaida, Pulmonary Hypertension; Abrief Guide for Clinicans, Myo Clin Proc., 2020;95(9):1978-1988
10. Magoń W., Kopeć G., Nadciśnienie płucne. Drogowskaz dla lekarza., Klinika Chorób Serca i Naczyń, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, 2019, www.mp.pl