

# Nadciśnienie płucne

## Nowe możliwości farmakoterapii

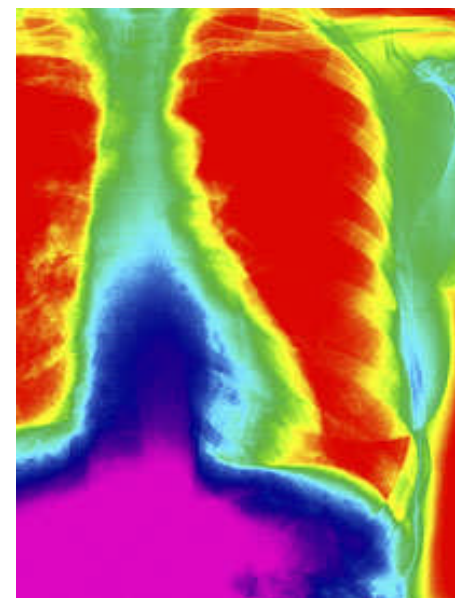
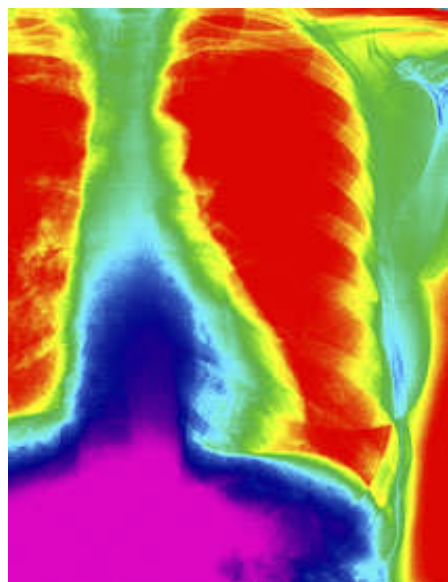
## Nowe zastosowanie sildenafilu ?



Marcin Pachucki

Studenckie Koło Naukowe przy II  
Zakładzie Anestezjologii i Intensywnej

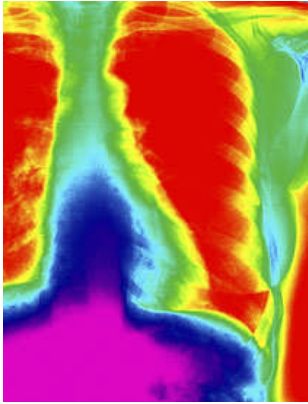
Terapii USK Nr 2





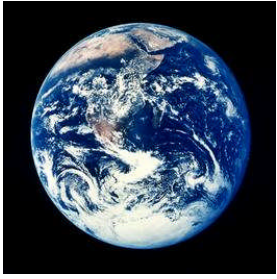
**Revatio**<sup>TM</sup>  
cytrynian sildenafilu

**Nowy początek  
w leczeniu  
Tętniczego  
Nadciśnienia  
Płucnego**



## Nadciśnienie płucne - definicja

- ✚ Nadciśnienie płucne rozpoznaje się po stwierdzeniu w tętnicy płucnej ciśnienia przewyższającego wartości normalne.
- ✚ Za najwyższe ciśnienie mieszczące się w granicach normy, uznaje się średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (MPAP) równe **19 mm Hg**.
- ✚ O nadciśnieniu płucnym należy myśleć, kiedy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej w badaniu hemodynamicznym w spoczynku przekracza **25 mm Hg** lub kiedy ulega podwyższeniu **powyżej 30 mmHg** podczas wysiłku.



# Nadciśnienie płucne klasyfikacja



- ✚ Pierwsza klasyfikacja nadciśnienia płucnego, zatwierdzona przez WHO w 1973 roku, wprowadziła podział na **pierwotne** nadciśnienie płucne o nieznannej etiologii i nadciśnienie płucne **wtórne** do znanych przyczyn.
- ✚ W 1998 roku podczas Drugiego Światowego Zjazdu w Evian poświęconego nadciśnieniu płucnemu wprowadzono **nową klasyfikację**, której celem było wyodrębnienie kategorii grupujących jednostki chorobowe o podobnej fizjopatologii, symptomatologii i odpowiedzi na leczenie.

# Częste przyczyny tętniczego nadciśnienia płucnego\*

## 1. Nadciśnienie płucne tętnicze:

Pierwotne tętnicze nadciśnienie płucne:

- ✚ Samoistne/sporadyczne.
- ✚ Rodzinne (do 25%).

Nadciśnienie płucne tętnicze związane z:

- ✚ Chorobami tkanki łącznej (zespół CREST, twardzina, mieszana choroba tkanki łącznej).
- ✚ Zakażeniem wirusem HIV.
- ✚ Wrodzona choroba serca, zespół Eisenmengera.
- ✚ Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu nadciśnienia wrotnego.
- ✚ Leki obniżające łaknienie (np. fenfluramina) oraz zażywanie kokainy lub amfetaminy.
- ✚ Pierwotne nadciśnienie płucne noworodków

## 2. Nadciśnienie płucne żyłne:

- ✚ Choroba lewej komory serca (dysfunkcja).
- ✚ W przebiegu zespołu zamknięcia żył wątrobowych.

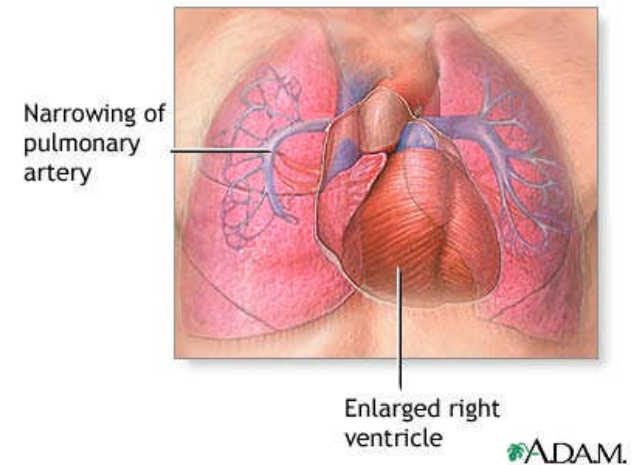
## 3. Choroby układu oddechowego:

- ✚ Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP).
- ✚ Śródmiąższowe choroby płuc.
- ✚ Zespół bezdechu sennego.

## 4. Przewlekłe nadciśnienie płucne z zatorowością.

## 5. Choroby bezpośrednio wpływające na naczynia płucne.

\*Cytowane za klasyfikacją WHO dla nadciśnienia płucnego



# Patofizjologia

- ✚ Obkurczenie tętniczek płucnych.
- ✚ Zakrzepica in situ w świetle drobnych naczyń.
- ✚ Zmniejszona produkcja czynników antyproliferacyjnych i rozszerzających naczynia krwionośne, takich jak prostacyklina i tlenek azotu.
- ✚ Podwyższenie stężenia substancji powodujących obkurczenie naczyń i zwiększoną agregację płytek (tromboksan i endotelina).
- ✚ Przebudowa ścian tętnic oraz zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami obkurczającymi i rozszerzającymi naczynia powoduje **zwiększenie oporu w krążeniu płucnym, a następnie nadciśnienie płucne i przeciążenie ciśnieniowe prawej komory.**

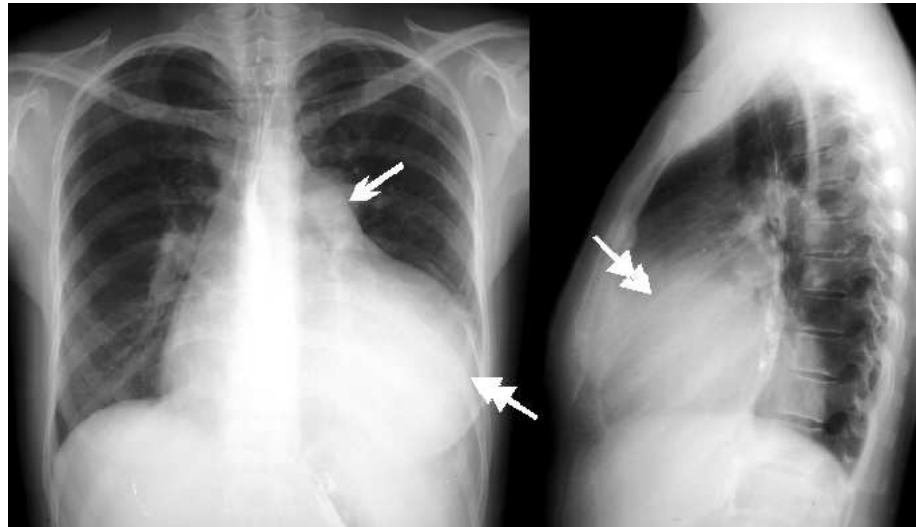
# Objawy

- ✚ Rozpoznanie może nie być postawione jeśli od początku nie jest brane pod uwagę.
- ✚ Objawy łagodnego do umiarkowanego PAH mogą być zdradliwe.
- ✚ We wczesnych stadiach zaawansowania **duszność, palpacje, zmęczenie i kołatanie serca** (interpretowane jako objawy niewytrenowania i niedokrwienia mięśnia serca).
- ✚ Objawy *zastoju prawokomorowego* (**podwyższone ośrodkowe ciśnienie żylnie, wodobrzusze, hepatomegalia, obrzęki obwodowe**).
- ✚ Najczęściej chorują kobiety w wieku 20-40 lat.
- ✚ **Omdlenie** jest późnym objawem w przebiegu tej choroby.



# Rozpoznanie

- ✚ Najbardziej przydatne dla postawienia rozpoznania są echokardiografia i spirometria.
- ✚ Badaniem zapewniającym ostateczne rozpoznanie PAH jest **cewnikowanie prawego serca i bezpośredni pomiar ciśnienia w tętnicy płucnej**.



# Badania dodatkowe w nadciśnieniu płucnym

- + Echokardiogram.
- + Spirometria/Test wydolności oddechowej (pojemność życiowa, DLCO pojemności dyfuzyjnej).
- + RTG klatki piersiowej.
- + Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc.
- + Wysokorzędowa Tomografia Komputerowa płuc.
- + Tomografia Komputerowa naczyń płucnych z kontrastem.
- + Skrining w kierunku chorób tkanki łącznej (przeciwciała przeciw-jądrowe, przeciw-podwójnej nici DNA dsDNA, przeciwciała ANCA, p-ciała przeciwtopoizomerazie [SCL-70] p-ciała przeciwfibrylarne [anty-RNP]).
- + Skrining w kierunku zaburzeń krzepnięcia (przeciwciała antykardiolipinowe, białko C, białko S, czynnik V mutacja Leiden, mutacja w genie reduktazy metyltetrahydrofoliatu).
- + Badanie snu.
- + +/- CT naczyń płucnych z kontrastem.
- + +/- koronarografia (rozważyć u pacjentów >40 roku życia).
- + **Cewnikowanie prawego serca dla ustalenia ostatecznej diagnozy (W nadciśnieniu płucnym, średnie ciśnienie płucne będzie >25 mmHg w spoczynku lub >30 mmHg w wysiłku).**

# Inwazyjne monitorowanie hemodynamiczne



# Postępowanie i leczenie

- ✚ W przypadkach nadciśnienia **wtórnego** obowiązuje *leczenie choroby podstawowej*, co zwykle doprowadza do zmniejszenia stopnia nadciśnienia płucnego.
- ✚ Leczenie nadciśnienia płucnego **samoistnego**:
  - Leczenie przeciwkrzepliwe.
  - Przewlekła tlenoterapia.
  - Blokery kanału wapniowego stosowane w dużych dawkach.
  - Prostacyklina.
  - Transplantacja serca i płuc.
  - Septostomia przedsionkowa - przerwanie przegrody międzyprzedsionkowej w celu zmniejszenia ciśnienia w prawym przedsionku i komorze.

# **Blokery kanałów wapniowych (diltiazem/ amlodypina/ nifedypina)**

- ✚ Poprawiają przeżywalność i redukują objawy u 10% pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym.

## Dawkowanie:

- ✚ Doustnie; wysoka dawka np. diltiazem 900 mg dziennie.



## Antykoagulanty (acenokumarol)

- ✚ Poprawiają przeżywalność w pierwotnym nadciśnieniu płucnym w grupie reagującej i nie reagującej na leczenie blokerami kanałów wapniowych.
- ✚ Dawkowanie: tak aby utrzymać INR w zakresie 2,5 – 4,0.



# Analogi prostacyklin

- + Zwiększają przeżywalność.
- + Zmniejszają dolegliwości.
- + Zwiększają parametry hemodynamiczne.
- + Notowana poprawa testu tolerancji wysiłku i przechodzonego dystansu.
- + Obniżają płucny opór naczyniowy (PVR).

# Iloprost (Ventavis)

- ✚ Iloprost w formie aerozolu, stabilny analog prostacyklin  $\text{PGI}_2$  powoduje rozszerzenie naczyń płucnych i poprawia hemodynamikę oraz tolerancję wysiłku u pacjentów chorujących na nadciśnienie płucne.
- ✚ Dawkowanie: wziewnie 20  $\mu\text{g}$  5-12 razy dziennie.

## Inhalator iloprostu



# Treprostinil (Remodulin)

- ✚ Dawkowanie: podskórne zastrzyki  $>10$  ng/ kg na minutę.
- ✚ Objawem ubocznym jest ból przy iniekcji podskórnej.



Abb.: Pumpensystem zur subkutanen Applikation von Treprostinil

# Bosentan (Tracleer)



- ✚ Antagoniści receptora endotelinowego: poprawa testu tolerancji wysiłku i przechodzonego dystansu.
- ✚ Dawkowanie: doustnie; początkowo, 62,5 mg 2 razy dziennie docelowo 125 mg 2x/ dz.
- ✚ Objawem ubocznym jest podwyższone stężenie transaminaz.



# Pożywienie I-Arginina

- ✚ Jest prekursorem tlenku azotu (NO).
- ✚ Doustnie (proszek, kapsułki) 6 g/ dz.
- ✚ Objawy uboczne - ze strony przewodu pokarmowego.



# Sildenafil (Viagra)

- ✚ Europejska Agencja Oceny Produktów Medycznych (EMA) dopuściła do obrotu na terytorium Unii Europejskiej (w tym Polski) nowy preparat *Revatio* (substancja czynna: **cytrynian sildenafilu**) do leczenia **tętniczego nadciśnienia płucnego**.
- ✚ Wcześniej, w czerwcu 2005 roku, *Revatio* zostało dopuszczone do obrotu przez Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA).
- ✚ Substancja czynna leku *Revatio* jest **taka sama jak w przypadku leku Viagra firmy Pfizer**, stosowanego dotychczas w zaburzeniach erekcji.

# Sildenafil (Viagra)

- ✚ Sildenafil, który poprzez blokowanie fosfodiesterazy-5, odpowiedzialnej za rozkład cGMP (drugiego przekaźnika w szlaku tlenu azotu), zwiększa relaksację mięśni gładkich ścian, a w konsekwencji powoduje **silne rozszerzenie naczyń płucnych.**





# Sildenafil (Viagra)



- ✚ W długoterminowym zastosowaniu ma **właściwości antyproliferacyjne.**
- ✚ Badanie opublikowane na początku 2006 roku dowiodło, że **syldenafil poprawia wydolność wysiłkową** i klasę niewydolności serca według WHO, ale *nie ma jeszcze długoterminowych danych dotyczących jego wpływu na śmiertelność u pacjentów z TNP.*





# Revatio (Viagra)



- ✚ Najczęściej występujące **działania niepożądane były podobne, jak w przypadku preparatu Viagra** stosowanego w zaburzeniach erekcji, i obejmowały: ból głowy 16%, niestrawność 7%, uderzenia gorąca 10%, krwawienia z nosa 4%, niebieską poświatę w obwodowym polu widzenia 3%.
- ✚ Tak jak preparat Viagra, lek *Revatio* jest **przeciwwskazany** u pacjentów stosujących azotany w jakiegokolwiek postaci i czasie.
- ✚ Dla odróżnienia od preparatu Viagra stosowanego w zaburzeniach erekcji, mającego postać niebieskich pigułek o romboidalnym kształcie, lek *Revatio* będzie sprzedawany w **postaci białych, okrągłych tabletek po 20 mg.**

# Podsumowanie i wnioski

- ✚ Pomimo znacznych postępów w farmakologicznym leczeniu TNP, śmiertelność w badaniach klinicznych nadal jest wysoka.
- ✚ Inhibitory fosfodiesterazy (Sildenafil) wykazują działanie przeciwdziałające remodellingowi naczyń.
- ✚ Skurcz naczyń nie jest główną przyczyną patomechanizmu nadciśnienia płucnego (PAH).
- ✚ U większości pacjentów odpowiedź na czyste wazodilatatory, takie jak blokery kanałów wapniowych, jest niewielka lub nie ma jej wcale prawdopodobnie dlatego, że w płucnej arteriopatii przeważają zmiany zwłóknieniowe i proliferacyjne nad wazokonstrykcją.

# Podsumowanie i wnioski

- ✚ Ewolucja terapii ze stosowania wazodilatatorów do środków przeciwproliferacyjnych ukazuje postępy w naszym rozumieniu patomechanizmów tętniczego nadciśnienia płucnego.
- ✚ Nadciśnienie płucne (PAH) jest niejednorodnym stanem wynikającym z szerokiego wachlarza przyczyn a jego rozpoznanie jest częstokroć opóźnione lub przeoczone.
- ✚ PAH jest schorzeniem skrytym w swym wczesnym przebiegu, dlatego jego rozpoznanie i leczenie we wczesnym stadium powinno mieć największe znaczenie.
- ✚ Nowe środki do leczenia PAH które niedawno stały się dostępne redukują objawy, obniżają płucny opór naczyniowy, a część z nich jest nawet w stanie odwrócić remodelling prawej komory.