

Περίληψη των αναθεωρημένων οδηγιών του American College of Chest Physicians (ACCP) για τη φαρμακευτική θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (2007)

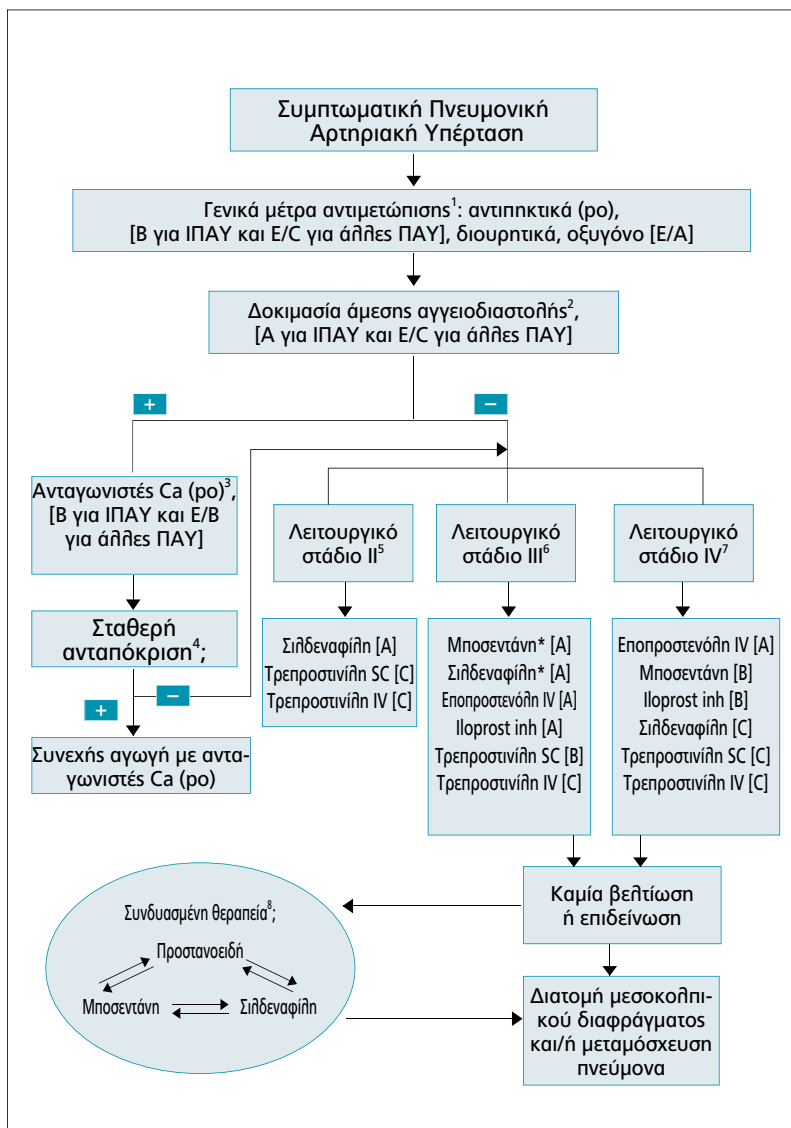
David B. Badesch, MD, FCCP, Steven H. Abman, MD, Gerald Simonneau, MD, Lewis J. Rubin, MD, FCCP and Vallerie V. McLaughlin, MD, FCCP
CHEST 2007; 131:1917-1928

Απόδοση στα ελληνικά: ΚΟΝΤΟΠΥΡΓΙΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
Επιμελητής Πνευμονολόγος, Νοσοκομείο Metropolitan

Ο προτεινόμενος τρόπος θεραπείας της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) αλλάζει ταχύτατα τα τελευταία χρόνια. Πολλές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες παρέχουν τα απαραίτητα δεδομένα για θεραπεία βασισμένη σε ενδείξεις (evidence based).

Στο σχήμα 1 παρουσιάζεται ένας θεραπευτικός αλγόριθμος που συνοψίζει τους σύγχρονους τρόπους θεραπείας της ΠΑΥ.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται περιληπτικά οι βασικότερες αλλαγές στις οδηγίες του ACCP (πίνακας 1), οργανωμένες κατά λειτουργικό στάδιο της νόσου (κατά NYHA, New York Heart Association), με σκοπό τη διευκόλυνση της κλινικής εφαρμογής του αλγορίθμου του σχήματος 1. Πρέπει να σημειωθεί ότι μερικές φορές είναι δύσκολος ο ακριβής προσδιορισμός του λειτουργικού σταδίου της νόσου, γι' αυτό και παρουσιάζονται



Σχήμα 1. Θεραπευτικός αλγόριθμος πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Τα θεραπευτικά σχήματα που προτείνονται σε αυτό τον αλγόριθμο έχουν μελετηθεί κυρίως σε περιπτώσεις ΙΠΑΥ και ΠΑΥ, οφειλόμενη σε νοσήματα του κοιλιακού ή ανορεξιογόνα φάρμακα. Η αναγωγή στις περιπτώσεις ΠΑΥ διαφορετικής αιτιολογίας πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η έγκριση των φαρμακευτικών σκευασμάτων για τη θεραπεία της ΠΑΥ ανά λειτουργικό στάδιο ποικίλει στις διάφορες χώρες. 1. Η χορήγηση αντιπηκτικών ενδείκνυται σε ασθενείς με ΙΠΑΥ και σε ασθενείς με μόνιμους ενδοφλέβιους καθετήρες για τη χορήγηση προστανοειδών, όταν δεν υπάρχουν ουσιαστικές αντενδείξεις. Διουρητικά και οξυγόνο χορηγούνται όταν είναι απαραίτητα κατά περίπτωση. 2. Ως θετική απάντηση στην άμεση αγγειοδιαστολή ορίζεται η πτώση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας κατά ≥ 10 mmHg και σε τιμή ≤ 40 mmHg, με σταθερή ή βελτιωμένη καρδιακή παροχή, μετά από πρόκληση με εισπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου, IV εποπροστενόλη ή IV αδενοσίνη. 3. Πρέπει να επισημανθεί ότι είναι προτιμότερη η χρήση μιας φαρμακευτικής ουσίας από τις ειδικές για την ΠΑΥ, όπως οι αναστολές της φωσφοδιεστεράσης 5, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης ή τα προστανοειδή, ως αγωγή πρώτης γραμμής, αντί των ανταγωνιστών ασβεστίου, στους ασθενείς που πάσχουν από ΠΑΥ η οποία δεν είναι ιδιοπαθής ή οφειλόμενη σε ανορεξιογόνα και σε αυτούς με προχωρημένο λειτουργικό στάδιο νόσου, με δεδομένη την πολύ φτωχή μακροχρόνια ανταπόκριση στη μονοθεραπεία των πρώτων και την κακή πρόγνωση των δεύτερων. 4. Ως σταθερή ανταπόκριση στη θεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου ορίζεται η παραμονή των ασθενών σε λειτουργικό στάδιο I ή II με φυσιολογικές ή σχεδόν φυσιολογικές αιμοδυναμικές παραμέτρους μετά από αρκετούς μήνες θεραπείας. 5. Πρέπει να συνεκτιμώνται οι κίνδυνοι και τα οφέλη της αγωγής των ασθενών με ΠΑΥ σε αρχικά στάδια. 6. Στην αγωγή πρώτης γραμμής του λειτουργικού σταδίου III συμπεριλαμβάνονται η μποσεντάνη, η σιλδεναφίλη, η εποπροστενόλη, το εισπνεόμενο iloprost και η τρεπροστινίλη. 7. Οι περισσότεροι ειδικοί προτείνουν την IV εποπροστενόλη ως αγωγή πρώτης γραμμής για τους ασταθείς ασθενείς λειτουργικού σταδίου IV. 8. Τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που εξετάζουν τους συνδυασμούς φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ΠΑΥ βρίσκονται σε εξέλιξη. * Όχι κατά σειρά προτίμησης.



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ 2004 (ACCP)

Λειτουργικό στάδιο	Περιγραφή	Συστάσεις
Στάδιο II		
10	Οι ασθενείς με ΠΑΥ σταδίου II που δεν είναι κατάλληλοι για αγωγή με ανταγωνιστές Ca είναι πιθανόν να ωφεληθούν από αγωγή με:	
a	Σιληδεναφίλη [A]	
b	Τρεπροστινίλη sc [C]	Αν και η τρεπροστινίλη είναι εγκεκριμένη από τον FDA για τη θεραπεία ασθενών σταδίου II σπάνια συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς, λόγω της πολυπλοκότητας της χορήγησης, των παρενεργειών και του κόστους του φαρμάκου.
c	Τρεπροστινίλη iv [C]	Αν και η τρεπροστινίλη είναι εγκεκριμένη από τον FDA για τη θεραπεία ασθενών σταδίου II σπάνια συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς λόγω της πολυπλοκότητας της χορήγησης, των παρενεργειών και του κόστους του φαρμάκου.
d		Δεν υπάρχουν ακόμα πολλά δεδομένα για τη θεραπεία των ασθενών σταδίου II γι' αυτό και συνιστάται η ένταξη αυτών των ασθενών σε κλινικές μελέτες
Στάδιο III		
11	Οι ασθενείς με ΠΑΥ σταδίου II που δεν είναι κατάλληλοι για αγωγή με ανταγωνιστές Ca είναι υποψήφιοι για μακρόχρονη αγωγή με:	
a	Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης (μποσεντάνη) ή σιληδεναφίλη, όχι κατά σειρά προτίμησης [A]	
b	Εποπροστενόλη iv [A]	
c	Iloprost inh [A]	
d	Τρεπροστινίλη sc [B]	
e	Τρεπροστινίλη iv [C]	
Στάδιο IV		
12	Οι ασθενείς με ΠΑΥ σταδίου IV που δεν είναι κατάλληλοι για αγωγή με ανταγωνιστές Ca είναι υποψήφιοι για μακρόχρονη αγωγή με εποπροστενόλη iv (αγωγή εκλογής) [A]	
13	Άλλες επιλογές για την αγωγή ασθενών με ΠΑΥ σταδίου IV όχι κατά σειρά προτίμησης είναι:	
a	Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης (μποσεντάνη) [B]	
b	Iloprost inh [B]	
c	Τρεπροστινίλη sc [B]	
d	Σιληδεναφίλη [C]	
e	Τρεπροστινίλη iv [C]	

διαφορές στις εκτιμήσεις τόσο των ασθενών, όσο και των θεραπόντων γιατρών. Επίσης είναι πιθανό μερικές φορές το λειτουργικό στάδιο να μη συμβαδίζει με άλλους δείκτες βαρύτητας της νόσου, αν και γενικά συσχετίζεται ικανοποιητικά με την έκβασή της (κυρίως στους ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, ΙΠΑΥ). Από τα παραπάνω προκύπτει πως στην τελική θεραπευτική απόφαση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και παράμετροι που θα περιλαμβάνουν το λειτουργικό στάδιο της νόσου, αλλά δεν θα περιορίζονται σε αυτό. Οι θεράποντες γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τα στοιχεία των καρδιοπνευμονικών αιμοδυναμικών μετρήσεων, τη διανυόμενη σε 6 λεπτά απόσταση από τον ασθενή (6 Minute Walk Distance, 6MWD), αν παρουσιάζει σημεία ή συμπτώματα δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και τις παρενέργειες και τις αλληλεπιδράσεις της προτεινόμενης φαρμακευτικής αγωγής. Το κόστος επίσης είναι μία παράμετρος που μπορεί να επηρεάσει την τελική εξατομικευμένη αγωγή.

Λειτουργικό στάδιο II

Προς το παρόν οι μόνες εγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές

για τους ασθενείς λειτουργικού σταδίου II είναι η σιληδεναφίλη και η τρεπροστινίλη (sc ή iv). Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες με τις ουσίες sitaxentan και ambrisentan (εκλεκτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων A της ενδοθηλίνης), στις οποίες περιλαμβάνονται και ασθενείς λειτουργικού σταδίου II, καθώς και μία μελέτη με τη μποσεντάνη που εξετάζει τη δράση της ουσίας σε αυτούς τους ασθενείς.

Λόγω της ευκολίας της χορήγησής της και της σχετικά καλής αποτελεσματικότητάς της, η σιληδεναφίλη ίσως αποτελεί την πρώτη επιλογή για τους περισσότερους ασθενείς. Πρέπει να ενθαρρύνεται η θεραπεία των ασθενών στα πλαίσια κλινικών μελετών.

Λειτουργικό στάδιο III

Πέντε φαρμακευτικές ουσίες που ανήκουν σε τρεις βασικές κατηγορίες έχουν εγκριθεί από τον αμερικάνικο οργανισμό φαρμάκων και τροφίμων (Food and Drug Administration, FDA) για τη θεραπεία ασθενών με ΠΑΥ λειτουργικού σταδίου III. Γενικά η θεραπεία των ασθενών αυτών θα πρέπει να βασίζεται στα δεδομένα των μέχρι σήμερα μελετών, τις ιδιαιτερότητες της

γενικής κατάστασης του ασθενούς, την κλινική του εικόνα και τις προτιμήσεις του. Οι περισσότεροι ειδικοί στη θεραπεία της ΠΑΥ προτιμούν μία από τις δύο ουσίες που χορηγούνται από το στόμα (σιλδεναφίλη ή μπόσεντάνη) για ασθενείς με ΠΑΥ σε «αρχόμενο» λειτουργικό στάδιο III. Η επιλογή συνήθως βασίζεται στο προφίλ της τοξικότητάς τους. Για παράδειγμα, για τους ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία ή αυτούς που δεν έχουν τη δυνατότητα να υποβλήθουν σε μηνιαίο έλεγχο της ηπατικής τους λειτουργίας θα πρέπει να επιλέγεται η σιλδεναφίλη, ενώ για ασθενείς με οφθαλμικές παθήσεις ή υποτροπιάζοντα επεισόδια επίσταξης, η μπόσεντάνη. Οι ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικού σταδίου III σε περισσότερο «προχωρημένο» επίπεδο ίσως είναι προτιμότερο να θεραπεύονται με προστανοειδή, όπως η εποπροστενόλη (iv), η τρεπροστινίλη (iv), το εισπνεόμενο iloprost ή η τρεπροστινίλη (sc). Σύνομα θα έχουμε στη διάθεσή μας δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης των παραπάνω φαρμακευτικών ουσιών. Μέχρι, όμως, τότε συνδυασμένη αγωγή θα πρέπει να χορηγείται μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών.

Λειτουργικό στάδιο IV

Αν και όλες οι διαθέσιμες φαρμακευτικές ουσίες είναι εγκεκριμένες για τη θεραπεία ασθενών λειτουργικού σταδίου IV, από τα μέχρι τώρα δεδομένα και την ανάλυση της σχέσης κινδύνου/οφέλους, για κάθε μία από αυτές προκύπτει πως η ενδοφλέβια εποπροστενόλη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για αυτή την κατηγορία των βαρέως πασχόντων ασθενών. Η ενδοφλέβια εποπροστενόλη έχει άμεση και προβλέψιμη έναρξη δράσης και οι ειδικοί στη θεραπεία ασθενών με πνευμονική υπέρταση είναι εξοικειωμένοι με την τιτλοποίηση της δόσης της σε επείγουσες καταστάσεις. Η εμπειρία από τη χορήγηση ενδοφλέβιας τρεπροστινίλης μας δείχνει ότι μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να αποτελέσει την καταλληλότερη εναλλακτική λύση.

Αναγνωρίζοντας το γεγονός ότι διαθέτουμε λίγα δεδομένα για τη θεραπεία των ασθενών αυτού του λειτουργικού σταδίου, οι από του στόματος, οι υποδόριες και οι εισπνεόμενες φαρμακευτικές ουσίες αντιμετώπισης της ΠΑΥ δεν θα πρέπει να αποτελούν θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής, εκτός και αν ο ασθενής αρνείται την ενδοφλέβια αγωγή ή θεωρείται ότι δεν είναι σε θέση να χειριστεί το πολύπλοκο σύστημα χορήγησης της.

Συμπεράσματα

Οι παραπάνω συστάσεις πρέπει σε κάθε περίπτωση να εξατομικεύονται με βάση τα δεδομένα κάθε ασθενή. Η προσπάθεια για ενδελεχή διερεύνηση των υποκείμενων αιτιών της ΠΑΥ και των παραγόντων που συμβάλλουν στην εμφάνισή της, δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη της προσπάθειας ενημέρωσης και εκπαίδευσης των ιατρών στην αναγνώριση της νόσου και την έναρξη αγωγής σε πρώιμα στάδια. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία βελτιώνει κατά πολύ την πορεία των ασθενών. Επίσης, λόγω της πολυπλοκότητας της διαγνωστικής διαδικασίας και των θεραπευτικών παρεμβάσεων συνιστάται η παραπομπή των ασθενών σε εξειδικευμένα κέντρα. Καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες πρέπει να συνεχίσουν να πραγματοποιούνται για τη βελτίωση της θεραπείας αυτής της νόσου, που αποτελεί πραγματική πρόκληση.

Βιβλιογραφία

1. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hyper-

- tension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:355–625.
2. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:75–105.
 3. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:45–65.
 4. McCrory DC, Lewis SL. Methodology and grading for pulmonary hypertension evidence review and guideline development. *Chest* 2004; 126:355–625.
 5. McGoon M, Guterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:145–345.
 6. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, et al. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:635–715.
 7. Atwood CW Jr, McCrory D, Garcia JG, et al. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:725–775.
 8. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:785–925.
 9. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(1 Suppl):455–925.
 10. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111:3105–3111.
 11. 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. *N Engl J Med* 1996; 334:296–302.
 12. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:425–434.
 13. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780–788.
 14. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106:1477–1482.
 15. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:800–804.
 16. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006; 129:683–688.
 17. Gomberg-Maitland M, Tapson VF, Benza RL, et al. Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1586–1589.
 18. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322–329.
 19. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342:1866–1870.
 20. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26:1895–1902.
 21. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1257–1263.
 22. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119–1123.
 23. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896–903.
 24. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25:244–249.
 25. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60:1025–1030.
 26. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:697–704.
 27. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114:48–54.
 28. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:441–447.
 29. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2049–2056.
 30. Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:529–535.
 31. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136:515–522.
 32. Bharani A, Mathew V, Sahu A, et al. The efficacy and tolerability of sildenafil in patients with moderate-to-severe pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2003; 55:55–59.
 33. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al. A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2002; 54:410–414.
 34. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148–2157.