

TRATAMENTUL CU SILDENAFIL ȘI/SAU BOSENTAN ÎN DIVERSE GRUPURI DE HIPERTENSIUNE PULMONARĂ – STUDIU COMPARATIV PRIVIND REGIMURILE TERAPEUTICE APLICATE LA 42 DE PACIENȚI CU HIPERTENSIUNE PULMONARĂ

Sildenafil and/or bosentan treatment in various pulmonary hypertension groups – comparative study regarding therapeutic regimes applied on 42 patients with pulmonary hypertension

Dr. Anda Tesloianu¹, Dr. D. Tesloianu², Prof. Dr. Traian Mihăescu¹

¹Clinica I Pneumologie, Spitalul Clinic de Pneumologie, Iași

²Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Ioan”, Iași

REZUMAT

Scop: Studiul de față și-a propus o comparație între evoluția pacienților cu PAH și a celor cu alte forme de HTP sub tratament cu sildenafil/bosentan.

Material și metodă: 42 pacienți cu HTP de cauze variate (împărțiți în trei grupuri distincte funcție de etiologia HTP), urmăriți în cadrul Spitalului Clinic de Pneumologie Iași pe o perioadă de 8-24 luni. Pacienții au primit sildenafil 20(25)mgx3/zi, bosentan 125mgx2/zi sau terapie combinată.

Rezultate: Favorabile, fără diferențe semnificative atât în rândul pacienților cu indicație de tratament acceptată de ghiduri – 30 pacienți –, cât și în rândul celor 12 pacienți cu forme de HTP fără indicație, conform ghidurilor, de tratament cu bosentan/sildenafil.

Concluzii: Tratamentul cu sildenafil/bosentan/sildenafil+bosentan are un efect favorabil asupra evoluției pacienților indiferent de etiologia HTP.

Cuvinte cheie: tratament, sildenafil, bosentan

ABSTRACT

Aim: The below study presents a comparison between the evolution of patients with PAH and the ones with other forms of HTP under treatment with sildenafil/bosentan.

Material and method: 42 patients with HTP of different causes (divided in three groups by HTP etiology) monitored in Clinical Pneumology Hospital of Iasi for a period of 8-24 months. Patients received sildenafil 20 (25)mg x3/day, bosentan 125mgx2/day or combined therapy.

Results: Favorable, without significant differences both for the patients with indication for treatment accepted by the guiding lines – 30 patients – and for the 12 patients with forms of HTP without indication, according to the guiding lines, for treatment with bosentan/sildenafil.

Conclusions: Sildenafil/bosentan/sildenafil+bosentan treatment has a favorable effect on the patients evolution irrespective HTP etiology.

Key words: treatment, sildenafil, bosentan

Hipertensiunea arterială pulmonară, definită printr-o presiune medie în artera pulmonară (PAPm) mai mare de 25 mm Hg în repaus, este un sindrom

și nu o boală, sau, mai corect, o etapă evolutivă a multiple boli care, în faza finală, pot duce la creșterea presiunii în circulația pulmonară. Acest

Adresa de corespondență:

Dr. Anda Tesloianu, Spitalul Clinic de Pneumologie, Str. Dr. I. Cihac, Nr. 30, Iași

lucru este evidențiat dacă parcurgem clasificarea Dana Point (2008) a HTP (2):

Grupul 1. Hipertensiunea pulmonară arterială (PAH):

Idiopatică (IPAH);

Familială (BMPR2, ALK1 etc.);

Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului;

Medicamente și toxice;

Asociată cu:

- boli de țesut conjunctiv (PAH-CTD);
- șunturi congenitale sistemice – pulmonare;
- hipertensiune portală;
- infecție HIV;
- anemia hemolitică cronică;
- schistosomiya.

Grupul 2. Hipertensiunea asociată cu afectare venoasă/capilară semnificativă:

- maladia venoocluzivă pulmonară;
- hemangiomatoza capilară pulmonară.

Hipertensiunea pulmonară secundară bolilor cordului stâng:

- disfuncție sistolică;
- disfuncție diastolică;
- valvulopatii.

Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu hipoxemie:

- boală pulmonară cronică obstructivă;
- boală interstițială pulmonară;
- tulburări respiratorii în timpul somnului;
- hipoventilație alveolară;
- expunere cronică la altitudine înaltă;
- anomalii de dezvoltare.

Hipertensiunea arterială pulmonară cronică postembolică (CTEPH):

- obstrucția tromboembolică a arterelor pulmonare proximale;
- obstrucția tromboembolică a arterelor pulmonare distale;
- embolism pulmonar non-trombotic (tumori, paraziți, materiale străine).

Cauze diverse: sarcoidoză, histiocitoză X, limfangiomatoză, compresia extrinsecă a vaselor pulmonare (adenopatii, tumori, mediastinită fibrozantă), afecțiuni tiroidiene, glicogenoze, boala Gaucher, telangiectazia hemoragică ereditară, hemoglobinopatii, boli mieloproliferative, splenectomia).

Putem înțelege hipertensiunea pulmonară ca un echivalent la nivelul circulației pulmonare al hipertensiunii arteriale la nivelul circulației sistemice.

Hipertensiunea arterială tratată necorespunzător va genera insuficiență cardiacă stângă în timp ce hipertensiunea pulmonară tratată necorespunzător va genera insuficiență cardiacă dreaptă.

Trei condiții obligatorii definesc tratamentul corespunzător al unei afecțiuni: complianța pacientului, competența medicului și existența tratamentului standardizat și accesibil. Atât pentru HTA, cât și pentru HTP, primele două condiții variază de la caz la caz. Diferența majoră: în ceea ce privește tratamentul HTP suntem încă în fața unui început; ghidurile sunt puțin categorice în afirmații, singurele forme unanim acceptate pentru tratament medicamentos specific fiind și cele mai rare: hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică/familială și din bolile de țesut conjunctiv (1,2,3). În rest, există formulări vagi de tipul celei întâlnite în cazul utilizării bosentanului: „acceptat în tratamentul HTP clasa III-IV, eficiența fiind demonstrată în HTP idiopatică/familială și din colagenoze dar fără boală pulmonară semnificativă interstițială...“. Mai mult, există diferențe între diferite continente și chiar între țări ale aceluiași continent: astfel, în Australia iloprostul inhalator este acceptat și în tratamentul HTP cronice tromboembolice; epoprostenolul este acceptat pentru tratamentul HTP idiopatic/familiale în țări ca Franța, UK, Italia dar nu și de EMEA (Agenția Europeană a Medicamentului) (1,2,3).

Înțelegem astfel și prognosticul rezervat al afecțiunii, speranța medie de viață, în absența unui tratament adecvat variind între 2,8-3,5 ani, din momentul stabilirii diagnosticului; cum am mai spus, tratamentele adecvate sunt încă departe de a fi bine stabilite, iar medicația dovedită a avea efecte benefice certe are costuri relativ prohibitive (4).

Sumarizând, putem spune că despre HTP cunoaștem cât cunoașteam la 1950 despre hipertensiunea arterială sistemică (HTA), sau poate mai puțin. Și aceasta, în condițiile în care sindromul de HTP ocupă locul trei ca importanță prognostică și severitate evolutivă în practica de medicină internă, după boală coronariană ischemică și HTA. De aici și provocarea aruncată tuturor disciplinelor medicale și în special pneumologului și cardiologului – clinicienii cel mai frecvent implicați în diagnosticul și prognosticul HTP – de o afecțiune frecventă, cu un prognostic infaust, relativ neglijată până în ultimii ani și a cărei ecuație de rezolvare are încă necunoscute cel puțin egale cunoscutelor. Cea mai clară dovadă în acest sens este oferită de înseși ghidurile ERS/ESC referitoare la tratamentul HTP (1) (Tabelul 1).

Se observă clar două stări de fapt: prima, deja semnalată, variabilitatea tratamentului de la țară la țară; a doua: știm să tratăm PAH; ce facem însă cu restul formelor de HTP? Studiul de față și-a propus să încerce un început de răspuns la această întrebare.

TABELUL 1

TRATAMENT	CLASA DE RECOMANDARE – NIVEL DE EVIDENȚĂ		
	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Ca-blocante	I - C	I - C	-
Antagoniștii receptorilor endotelinici			
Ambrisentan	I - A	I - A	Ila - C
Bosentan	I - A	I - A	Ila - C
Sitaxentan	Ila - C	I - A	Ila - C
Inhibitorii fosfodiesterazei 5			
Sildenafil	I - A	I - A	Ila - C
Tadalafil (in evaluare in UE)	I - B	I - B	Ila - C
Prostanoizi			
Beraprost	-	Ilb - B	-
Epoprostenol i.v.	-	I - A	I - A
Iloprost inhalator	-	I - A	Ila - C
Iloprost i.v.	-	Ila - C	Ila - C
Treprostinil s.c.	-	I - B	Ila - C
Treprostinil i.v.	-	Ila - C	Ila - C
Treprostinil inhalator (in evaluare in UE)	-	I - B	Ila - C
Terapie combinată de la început	-	-	Ila - C
Terapie combinată secvențială	Ila - C	Ila - B	Ila - B
Septostomia atrială cu balon	-	I - C	I - C
Transplant pulmonar	-	I - C	I - C

TABELUL 2

Tratament	Țară cu indicație înregistrată	Etiologia HTP	Clasa NYHA
Ca-blocante	-	-	-
Ambrisentan	USA, Canada UE	PAH PAH	II – IV II, III
Bosentan	USA, Canada UE	PAH PAH	II – IV II, III
Sitaxentan	UE	PAH	III
Sildenafil	USA, Canada UE	PAH PAH	II – IV II, III
Tadalafil	USA	PAH	II - IV
Beraprost	Japonia, Coreea	PAH	II – IV
Epoprostenol i.v.	USA, Canada Unele țări europene fără înregistrare EMEA	IPAH, PAH-CTD PAH	III, IV III, IV
Iloprost inhalator	USA UE	PAH IPAH	III, IV III
Iloprost i.v.	Noua Zeelandă	IPAH, PAH-CTD, CTEPH	III, IV
Treprostinil s.c.	USA Canada Unele țări europene fără înregistrare EMEA	PAH PAH IPAH	II – IV III, IV III
Treprostinil i.v.	USA Canada	PAH PAH	II – IV III, IV
Treprostinil inhalator	USA	PAH	III

MATERIAL ȘI METODE

Studiul a inclus 3 loturi de pacienți:

1. G1: pacienții cu indicație unanim acceptată de ghiduri pentru tratamentul cu sildenafil și/sau bosentan – 9 pacienți – dintre care 8 cu HTP idiopatică și 1 cu HTP asociată cu boală de țesut conjunctiv (sclerodermie) (1);

2. G2: pacienții care nu au o indicație fermă de tratament conform ghidurilor, dar există evidențe importante privind efectul benefic al sildenafilului/ bosentanului – 21 pacienți – dintre care 10 cu HTP cronică posttrombembolică, 4 cu HTP restantă postmalformație cardiacă corectată chirurgical și 7 cu HTP prin sindrom Eisenmenger (1, 10, 11, 13, 20, 31);

3. G3: pacienți a căror terapie a fost inițiată luând în calcul doar rapoarte anecdotice din literatura de specialitate – 12 pacienți – dintre care 1 cu HTP prin fibroză pulmonară idiopatică, 1 cu HTP prin deformare toracică majoră, 1 cu HTP prin boală polichistică pulmonară, 6 cu HTP prin valvulopatie mitrală, 3 cu HTP prin insuficiență cardiacă severă (17,18,19,25,26,27,28,29,30).

Pacienții cu suspiciune de HTP au fost selectați după o evaluare comună pneumocardiologică și efectuarea unei ecocardiografii transtoracice 2D, PW, CW și CD care să indice prezența HTP (14,22).

Pacienții cu rezultat ecocardiografic pozitiv au fost supuși unei investigații complexe anterior accesului la tratament. Aceasta a constat în:

- EKG-ul: ritm, frecvență cardiacă, unda P, axa complexului QRS, aspectul segmentului ST – T, notându-se și orice alte modificări EKG particulare.
- Radiografia toracică standard: aspectul vaselor pulmonare la nivelul hilului și în periferie, aspectul siluetei cordului, modificările difuze sau localizate ale parenchimului pulmonar.
- Tomografia computerizată cu substanță de contrast: modificările apărute la nivelul pleurei, parenchimului, vaselor pulmonare.
- Ecocardiografia: presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPs), TAPSE (excursia sistolică a planului inelului tricuspidian – direct corelată cu severitatea bolii și prognosticul vital), absența/prezența insuficienței tricuspidiene și severitatea acesteia, dimensiunile AD (atriul drept) și VD (ventricul drept), absența/prezența șunturilor intracardiacе, orice alte modificări semnificative la nivelul cordului sau vaselor mari. (1,2,14)
- Cateterismul cardiac drept: PAD (presiunea în AD), PCPB (presiunea blocată în capilarul pulmonar), PAPs (presiunea sistolică în artera pulmonară), RPT (rezistența pulmonară totală), indexul și debitul cardiac. (1,4,9)
- Determinarea presiunii parțiale a gazelor sanguine: PaO₂, PaCO₂, pH-ul sanguin.
- Testul de mers 6 minute: metodă simplă și ieftină de evaluare a capacității de efort și, implicit, a severității bolii la pacienții cu HTP; valoare importantă predictivă direct proporțională cu supraviețuirea pacientului; s-au notat: FC, gradul dispneei, SaO₂ la începutul și finalul testului, distanța parcursă raportată la distanța prezisă și orice alte informații legate de comportarea pacientului în timpul testului. (1,2,5,9,24,25)

- Explorări funcționale respiratorii: CV (capacitate vitală), VEMS (volumul expirator maxim/sec), IT (indicele Tiffneau), MEF50, CPT (capacitatea pulmonară totală).
- Analize biochimice de rutină: hemoleucograma completă, TGO, TGP, GGT, ionograma sanguină, uree, creatinină, acid uric, fibrinogen, INR.
- Analize biochimice speciale în cazuri selectate, pentru screeningul trombofiliei, bolilor de țesut conjunctiv, infecției HIV, infecției cu virusul hepatitic B sau C, prezenței hipo/hipertiroidiei: factor reumatoid, celule lupice, anticorpi anti-ADN dublu spiralat, factor antinuclear, anticorpi antifosfolipidici, electroforeza proteinelor serice, serologie HIV, HVB, HVC, hormoni tiroidieni.

În urma tuturor investigațiilor a fost stabilit diagnosticul etiologic al HTP, clasa NYHA de insuficiență cardiacă indusă și a fost luată decizia finală privind administrarea medicației: sildenafil (20mgx3/zi), bosentan (125mgx2/zi), sildenafil + bosentan p.o.; menționăm că, la momentul înrolării în studiu, pacienții se aflau sub tratament cronic clasic stabil (vechime minimă 4 săptămâni) al insuficienței cardiace drepte asociate HTP; acest tratament a continuat pe tot parcursul studiului, dozele fiind ajustate funcție de datele clinice și paraclinice; astfel, pacienții au primit tratament cu: furosemid 20-40 mg/zi, spironolactonă 50-150 mg/zi, diltiazem 120-360 mg/zi, inhibitori ai enzimei de conversie; pacientul cu sclerodermie a urmat și terapia specifică dermatologică (14,15,21).

Pacienții au fost evaluați periodic după cum urmează:

- lunar din punct de vedere clinic: a fost apreciată dispneea conform clasificării NYHA, evoluția durerilor toracice anterioare (interpretate ca marker clinic al suprasolicitării ventriculului drept prin presiunea crescută în circulația pulmonară) (13), evoluția manifestărilor sincopale;
- la 1-3 luni din punctul de vedere al analizelor de laborator: au fost urmărite evoluția hemo-leucogramei (pentru depistarea efectelor adverse de tip anemie, trombocitopenie sau a leucocitozei din infecții intercurrente ce ar fi putut influența statusul clinic al pacientului), transaminazelor (pentru depistarea efectelor adverse de tip hepatocitoliză – hipertransaminazemii/marker de evoluție pozitivă a fenomenelor de insuficiență cardiacă dreaptă – scăderea TGO, TGP), probelor renale – uree, creatinină, acid uric – corelate direct

proporțional cu evoluția fenomenelor de insuficiență cardiacă dreaptă (1,2), posibile reacții adverse ale tratamentului, ionogramei (pentru corectarea eventualelor dezechilibre hidroelectrolitice), probelor de coagulare – TQ, IP, INR – majoritatea pacienților fiind anticoagulați, pentru aprecierea eficienței tratamentului anticoagulant și a influenței tratamentului cu sildenafil/bosentan asupra indicilor de coagulare (3,4,5);

- la 3 luni din punct de vedere ecocardiografic (au fost urmărite evoluția PAPs/TAPSE, dimensiunilor AD, VD/gradul insuficienței tricuspidiene – markeri direcți/indirecți, ușor de apreciat, ai evoluției HTP) (1,2,3,6) și al testului de mers 6 minute – marker indirect de evoluție și major de prognostic în evoluția HTP (1,2,4,9);
- la 1 an o parte dintre pacienți au fost reevaluate prin cateterism cardiac (au fost reevaluate valorile PAD, PCPB, PAPs, RPT, indexul și debitul cardiac – markeri direcți/indirecți de evoluție a HTP și a insuficienței cardiace drepte asociate (8,10,11));
- orice modificare semnificativă a statusului clinic al pacientului a fost urmată de evaluări suplimentare celor programate (clinic și paraclinic);
- reacțiile adverse au fost notate în mod particular și au fost urmărite în evoluție; în patru situații au impus schimbarea terapiei.

Durata de supraveghere a pacienților: 8-14 luni până în acest moment.

De notat că, față de ceea ce ne-am propus, am reușit o evaluare și urmărire sistematică completă clinică, prin analize de laborator, ecocardiografie (TAPSE și PAPs) și test de mers 6 minute (TM6M), evaluarea prin cateterism cardiac drept neputând fi efectuată la toți pacienții.

Efectuarea studiului a fost posibilă prin existența Programului Național de Tratament al Pacienților cu Hipertensiune Pulmonară (PNTHTP), program în cadrul căruia este inclus Spitalul Clinic de Pneumologie Iași (centru de coordonare regional). Existența programului a permis abordarea terapeutică adecvată a pacienților cu HTP, în alte circumstanțe terapia fiind practic prohibitivă prin costuri (6000 Euro/an/pacient terapia cu sildenafil, 30000 Euro/an/pacient terapia cu bosentan).

Aprobarea prin PNTHTP a următoarelor forme de HTP pentru a beneficia de tratament medicamentos specific (13):

- HTAP idiopatică/familială;
- HTAP asociată cu colagenoze;

- HTAP asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tip DSA, DSV, PCA, cât și forma severă de evoluție a acestora către sindrom Eisenmenger;
- HTAP de cauză trombembolică fără indicație de trombendarterectomie sau cu HTP persistența posttrombendarterectomie;

A permis evaluarea eficacității sildenafilului și bosentanului atât la categoriile de pacienți cu indicații acceptate de ghiduri, cât și la o parte din cei fără indicații.

Suplimentar, o parte dintre pacienții care nu se regăseau prin afecțiunea cauzală în rândul formelor de HTAP aprobate pentru tratament prin PNTHTP au reușit să-și procure prin eforturi financiare proprii tratamentul cu sildenafil (forma condiționată pentru tratamentul disfuncției erectile – 25mgx3/zi – având în vedere costul mai redus al tratamentului: 2500 Euro/an/pacient), beneficiind, totodată și de donații de medicament din partea firmei producătoare.

Astfel, 27 de pacienți au fost tratați cu sildenafil (de notat că toți pacienții ce nu au primit tratament gratuit prin PNTHTP – practic pacienții G3 – au putut, prin eforturi financiare proprii, să își permită doar tratamentul cu sildenafil); 7 pacienți au fost tratați cu bosentan; 8 pacienți au fost tratați cu asocierea sildenafil + bosentan. Tratamentul a fost, în general, bine tolerat: efecte adverse ce au impus înlocuirea sildenafilului (epistaxis/tulburări gastro-intestinale) au prezentat 2 pacienți; tot 2 pacienți au prezentat efecte adverse ce au impus înlocuirea bosentanului (hepatocitoliza); sildenafilul a fost înlocuit cu bosentan și invers (5,6).

REZULTATE

1. Evoluția clinică a pacienților celor trei grupuri a fost următoarea:

a. din punctul de vedere al clasei NYHA de I.C.:

- din cei 9 pacienți ai G1: 8 cu HTP idiopatică – la începutul tratamentului 4 se aflau în clasa IV NYHA și 4 în clasa III NYHA; la momentul actual, 7 pacienți se află în clasa II NYHA și 1 pac în clasa III – se remarcă îmbunătățirea cu cel puțin o clasă NYHA a nivelului de dispnee; 1 cu HTP secundară colagenozei (sclerodermie) – la începutul tratamentului se află în clasa IV NYHA; la momentul actual se află în clasa II NYHA.
- din cei 21 pacienți ai G2: 10 cu HTP post-trombembolică – inițial 6 se aflau în clasa IV NYHA și 4 în clasa III NYHA; la momentul actual 3 se află în clasa III NYHA și 7 în clasa

II NYHA; se remarcă îmbunătățirea cu cel puțin o clasă NYHA a dispneei; 4 cu HTP restanța postmalformație cardiacă corectată chirurgical – la începutul tratamentului toți se aflau în clasa III NYHA; la momentul actual toți se află în clasa II NYHA; 7 cu HTP din sindromul Eisenmenger – la începutul tratamentului 6 se aflau în clasa IV NYHA și 1 în clasa III NYHA; la momentul actual 4 se află în clasa III NYHA și 3 în clasa II NYHA; se remarcă îmbunătățirea cu cel puțin o clasă NYHA a dispneei;

- din cei 12 pacienți ai G3: 6 cu HTP din valvulopatii mitrale – la începutul tratamentului 4 se aflau în clasa IV NYHA și 2 în clasa III NYHA; la momentul actual 2 se află în clasa III NYHA și 4 în clasa II NYHA; se remarcă îmbunătățirea cu cel puțin o clasă NYHA a dispneei; 1 cu HTP secundară fibrozei idiopatice – fără rezultate semnificative ale tratamentului asupra dispneei – clasa IV NYHA atât la începutul tratamentului, cât și în momentul actual; 1 cu HTP prin deformare toracică majoră – la începutul tratamentului se află în clasa IV NYHA; în acest moment se află în clasa III NYHA; 1 cu HTP prin boala polichistică pulmonară – la începutul tratamentului se află în clasa IV NYHA; la momentul actual se află în clasa II NYHA; 3 cu HTP prin insuficiență cardiacă severă – la începutul tratamentului toți se aflau în clasa IV NYHA; la momentul actual 2 se află în clasa III NYHA și 1 în clasa II NYHA; se remarcă îmbunătățirea cu cel puțin o clasă NYHA a dispneei.

Sumarizând, dintre cei 9 pacienți ai G1, la începutul tratamentului 5 se aflau în clasa IV NYHA și 4 în clasa III NYHA iar la momentul actual, 1 se află în clasa III NYHA și 8 în clasa II NYHA; din cei 21 pacienți ai G2, la începutul tratamentului 12 se aflau în clasa IV NYHA și 9 în clasa III NYHA iar la momentul actual 7 se află în clasa III NYHA și 14 în clasa II NYHA; din cei 12 pacienți ai G3, la începutul tratamentului 10 se aflau în clasa IV NYHA și 2 în clasa III NYHA iar la momentul actual 1 se află în clasa IV NYHA, 5 în clasa III NYHA și 6 în clasa II NYHA.

b. Din punctul de vedere al prezenței durerilor precordiale și a sincopelor:

- dintre cei 9 pacienți ai G1: 8 cu HTP idiopatică, toți cu dureri precordiale la începutul tratamentului; 3 fără dureri iar 5 cu ameliorare sub tratament; 1 pacient prezenta sincope subintrante – actualmente fără;

pacientul cu HTP și sclerodermie are durerile ameliorate;

- dintre cei 21 pacienți ai G2: 10 cu HTP posttrombembolică din care 8 cu dureri precordiale la începutul tratamentului; 4 fără dureri iar 4 cu ameliorare sub tratament; 4 cu HTP restanța postmalformație cardiacă corectată tardiv, toți cu dureri precordiale la începutul tratamentului; 3 fără dureri și unul cu ameliorare sub tratament; 7 cu sindrom Eisenmenger, toți cu dureri precordiale, 1 cu sincope la începutul tratamentului; 2 fără dureri, 5 cu ameliorare sub tratament, fără sincope la pacientul ce le prezenta;
- dintre cei 12 pacienți ai G3: toți cu dureri precordiale la începutul tratamentului indiferent de etiologia HTP; la momentul actual 4 fără dureri (3 cu valvulopatie mitrală și 1 cu IC severă) și restul de 8 cu ameliorare sub tratament.

2. Evoluția parametrilor paraclinici la pacienții celor trei grupuri a fost următoarea:

a. Din punctul de vedere al distanței parcurse la TM6M:

- dintre cei 9 pacienți ai G1: 8 cu HTP idiopatică și-au îmbunătățit, sub tratament, perimetrul de mers de la 186+/-66,8 metri la 288,4+/-112,6 metri; 2 pacienți nu au putut efectua inițial TM6M din cauza dispneei severe; după tratament, 6 pacienți au depășit pragul de semnificație prognostică pozitivă la TM6M (330 metri); 1 cu HTP și sclerodermie nu a putut efectua TM6M inițial, iar actualmente parcurge 225 metri;
- dintre cei 21 de pacienți ai G2: 10 cu HTP posttrombembolică și-au îmbunătățit, sub tratament, perimetrul de mers de la 178,6+/-82,5 metri la 272,4+/-108,4 metri; 2 pacienți nu au putut efectua inițial TM6M din cauza dispneei severe; 6 pacienți au depășit după tratament pragul de 330 metri; 4 cu HTP restanța postmalformație cardiacă corectată chirurgical și-au îmbunătățit, sub tratament, perimetrul de mers de la 208+/-68,9 metri la 259,7+/-98,5 metri; 2 pacienți au depășit pragul de 330 metri; 7 cu HTP și sindrom Eisenmenger și-au îmbunătățit, sub tratament, perimetrul de mers de la 86,2+/-48 metri la 208+/-86,4 metri, 1 pacient depășind pragul de 330 metri; 3 pacienți nu au putut efectua inițial TM6M din cauza dispneei severe;
- dintre cei 12 pacienți ai G3: 6 cu HTP prin valvulopatie mitrală și-au îmbunătățit, sub tratament, perimetrul de mers de la 136,6+/-

42,5 metri la 238+/-102,8 metri, 2 pacienți depășind pragul de 330 metri; pacienta cu HTP prin fibroză idiopatică nu a putut efectua TM6M; pacienta cu deformare toracică majoră și-a crescut perimetrul de mers de la 126 la 160 metri; pacienta cu boală polichistică pulmonară și-a crescut perimetrul de mers de la 144 metri la 280 metri; 3 cu HTP prin IC severă și-au îmbunătățit, sub tratament, perimetrul de mers de la 98+/-18 metri la 198+/-112 metri, un pacient depășind pragul de 330 metri;

b. Din punctul de vedere al evoluției PAPs (presiunea sistolică în artera pulmonară):

- dintre cei 9 pacienți ai G1: 8 cu HTP idiopatică – scădere a PAPs de la 69,2 +/- 20,6 la 59,1 +/- 18,8 mmHg; la 3 pacienți PAPs nu a scăzut semnificativ dar statusul clinic s-a îmbunătățit; pacienta cu HTP și sclerodermie a avut o scădere a PAPs de la 55 la 45 mmHg;
- dintre cei 21 de pacienți ai G2: 10 cu HTP posttrombembolică – scădere a PAPs de la 68,5+/-16,8 la 59,4+/-15,9 mmHg; la 4 pacienți PAPs nu a scăzut, dar statusul clinic s-a îmbunătățit; 4 cu HTP restanță postmalformație cardiacă corectată chirurgical – scădere a PAPs de la 59,6+/-10,2 la 54,3+/-11,1 mmHg; la un pacient PAPs nu a scăzut dar statusul clinic s-a îmbunătățit; 7 cu HTP prin sindrom Eisenmenger – scădere a PAPs de la 88,8+/-18,2 la 79,6+/- 16,1 mmHg; la 3 pacienți PAPs nu a scăzut dar statusul clinic s-a îmbunătățit; în acest sens este de notat cazul unui pacient cu sindrom Eisenmenger prin DSA mare, cu o valoare extremă a PAPs (160 mmHg), care nu a scăzut sub tratament dar pacientul a trecut din clasa IV NYHA în clasa III NYHA de dispnee și a putut efectua la 1 lună de tratament TM6M (180 metri), inițial acest efort fiind imposibil din cauza dispneei intense;
- dintre cei 12 pacienți ai G3: 6 cu valvulopatii mitrale – scădere a PAPs de la 76,8+/-22,4 la 68,7+/-18,9 mmHg; la 2 pacienți HTP nu a scăzut dar statusul clinic s-a îmbunătățit; ca revers, de notat evoluția net favorabilă a unei paciente, cu scăderea PAPs de la 55 la 35 mmHg; la cele 2 paciente cu HTP prin deformare toracică/prin fibroză idiopatică pulmonară PAPs nu a scăzut, dar statusul clinic s-a îmbunătățit la pacienta cu HTP prin deformare toracică; la pacienta cu HTP prin boală polichistică pulmonară – evoluție net favorabilă a PAPs de la 66 la 50 mmHg; 3 cu

HTP prin IC severă – scădere a PAPs de la 58,3+/-20,3 la 48,2+/-16,6 mmHg; de notat valorile importante ale PAPs induse de IC, contrazicând „cartea“, care atribuie valori puțin importante HTP din IC;

c. Din punctul de vedere al evoluției TAPSE:

- dintre cei 9 pacienți ai G1: 8 cu HTP idiopatică – creștere a TAPSE de la 17,6+/-3,1 la 19,1+/-2,3 mm; de remarcat îmbunătățirea TAPSE la 2 dintre cei 3 pacienți cu PAPs neinfluențată de tratament; 1 cu HTP și sclerodermie – TAPSE neinfluențat (18mm);
- dintre cei 21 pacienți ai G2: 10 cu HTP posttrombembolică – creștere a TAPSE de la 18,2+/-2,8 la 20,6+/-2,6 mm; de remarcat îmbunătățirea TAPSE și la cei 4 pacienți cu PAPs neinfluențată de tratament; 4 cu HTP restanță postmalformație cardiacă corectată chirurgical – creștere a TAPSE de la 19,5+/-3,2 la 20,8+/-2,8 mm; îmbunătățire inclusiv la pacientul cu PAPs neinfluențată de tratament; 7 cu HTP prin sindrom Eisenmenger – creștere a TAPSE de la 15,8+/-4,2 la 17,6+/-3,6 mm; de remarcat îmbunătățirea TAPSE la 2 dintre cei 3 pacienți cu PAPs neinfluențată de tratament;
- dintre cei 12 pacienți ai G3: 6 cu valvulopatii mitrale – creșterea TAPSE de la 17,2+/-4,2 la 18,4+/-4,4 mm; îmbunătățire inclusiv la pacienta cu PAPs neinfluențată de tratament; îmbunătățirea TAPSE și la cele 2 paciente cu boală polichistică pulmonară (de la 18 la 20 mm)/deformare majoră toracică (de la 20 la 22 mm); TAPSE staționar la pacienta cu fibroză pulmonară idiopatică (15 mm); 3 cu IC severă – creșterea TAPSE de la 16+/-3 la 19+/-2 mm;

În ceea ce privește cateterismul cardiac drept, până la momentul redactării lucrării, au efectuat explorare de control doar trei pacienți.

DISCUȚII

Cauzele și mecanismele patogenice care determină HTP sunt extrem de diferite. Există însă un grad înalt de similitudine între modificările morfologice rezultate (cunoscute drept remodelare vasculară pulmonară) care afectează în final arteriolele precapilare pulmonare; acestea vor prezenta, consecutiv, tendința vasoconstrictivă crescută și tromboză in situ. Rezultatul este creșterea rezistenței vasculare pulmonare, care conduce la supraîncărcarea cordului drept și, în final, la insuficiență cardiacă dreaptă (7,8,14).

Ghidurile actuale stabilesc tratamentul într-o serie de afecțiuni ce determină HTP; rămân însă

multe situații în care informațiile sunt puține, lipsesc sau sunt chiar contradictorii. Scopul studiului de față a fost tocmai abordarea unora dintre aceste situații, comparând rezultatele obținute la loturi de pacienți la care tratamentul a fost indicat conform ghidurilor (1,2), cu loturi la care tratamentul HTP a fost administrat luând în calcul doar date sporadice din literatură sau bazându-ne pe experiența personală.

Considerăm că numărul de pacienți recrutați pentru studiu – 42 pacienți – este satisfăcător, având în vedere faptul că studii multicentrice, internaționale, cu durata medie de recrutare de 4 ani, ce au impus indicații acceptate de ghiduri, au înrolat între 169 și 277 de pacienți. (4,5,6,12)

Limitările studiului sunt aduse, în principal, de însăși afecțiunea studiată: suferința primară sau secundară severă, nu atât foarte rară, cât cu adresabilitate și recunoaștere medicală încă reduse; costurile ridicate ale tratamentului reprezintă o altă limitare în studiul eficacității acestuia, în special la loturile fără indicație acceptată de ghiduri (ceea ce a implicat procurarea medicației prin eforturi proprii). Cu siguranță, un număr mai mare de pacienți ar fi adus o greutate suplimentară concluziilor studiului. Din acest motiv, nu considerăm încheiată recrutarea pacienților.

O altă limitare a studiului este dată de faptul că explorarea prin cateterism cardiac drept (inițială și de control) nu a putut fi efectuată la toți pacienții (status clinic inițial sever/refuzul pacienților/dificultăți tehnice). Având însă în vedere valoarea prognostică de prim rang a distanței parcurse la TM6M, cât și importanța evoluției TAPSE considerăm că acuratețea evaluării pacienților nu a avut major de suferit (22,23,24).

Nu am acordat o atenție particulară semnificației statistice, numărul de cazuri nefiind substanțial; ne-am propus o prezentare cât mai detaliată a rezultatelor pe caz, tocmai pentru că luând în calcul numărul redus de cazuri publicate, în general, în literatura de specialitate, considerăm că studiul nostru, cu toate neajunsurile semnalate, poate contribui, prin sumarea datelor, la clarificarea unor abordări terapeutice la o categorie de pacienți cu prognostic natural extrem de rezervat (16, 27, 28, 29, 30).

Concluziile ce se desprind din cele prezentate sunt:

1. Tratamentul cu sildenafil/bosentan/sildenafil + bosentan are un efect favorabil asupra evoluției pacienților indiferent de etiologia HTP, cu atât mai demn de remarcat în rândul pacienților G3, care nu au putut beneficia decât de administrarea de sildenafil;

2. Rezultatele cele mai evidente se obțin în ceea ce privește statusul clinic al pacienților, un fapt demn de subliniat, dincolo de cele prezentate, fiind reducerea semnificativă a numărului de spitalizări determinate de infecțiile tractului respirator la acești pacienți (remarcă valabilă și pentru unica pacientă cu evoluție neinfluențată în rest de tratament – HTP prin fibroza pulmonară idiopatică);

3. Rezultatele cele mai reduse sunt oferite de scăderea efectivă a PAPs, dar trebuie remarcat că inclusiv menținerea constantă a PAPs poate fi considerată o reușită a tratamentului, în condițiile unei boli cu evoluție naturală progresivă; putem astfel afirma că, în situațiile în care nu s-a reușit scăderea PAPs, s-a obținut stoparea agravării acesteia;

4. De notat îmbunătățirea importantă a performanței la TM6M (în unele cazuri spectaculoasă) și a TAPSE, inclusiv la pacienții fără influență pozitivă a tratamentului pe PAPs.

5. Important de subliniat tolerabilitatea bună a tratamentului și rezultatele benefice ale acestuia la pacienții cu stenoză mitrală, fapt ce contrazice părerea cvasiunanimă că în tratamentul HTP asociată acestei valvulopatii terapia specifică (sildenafil/bosentan) nu este recomandată;

6. Consecințele cele mai importante ale celor prezentate sunt:

- 3 dintre pacienții cu HTP și sindrom Eisenmenger au devenit operabili;
- 2 dintre pacienții cu HTP și valvulopatii mitrale au devenit operabili;
- s-a reușit reinsertia socială și profesională a majorității – 24 din 27 – pacienților cu handicap inițial sever generat de dispneea clasa IV și sincope.

După toate cele prezentate, considerăm că și pacienții din categoriile fără indicații acceptate de ghiduri au probat un efect benefic al terapiei cu sildenafil/bosentan.

BIBLIOGRAFIE

1. Galie N., Hoepfer MM, Humbert M et al – Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), *Eur Respir J*, 2009, 34(6), 1219-1263;
2. Ginghina C. (sub redacția) – Hipertensiunea pulmonară în practica de cardiologie, Ed. Academiei Române, 2006;
3. Galie N., Torbicki A, Barst R et al – (The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology): Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension, *Eur Heart J*, 2004, 25, 2243-2278;
4. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al – Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension, *NEJM*, 2002, 12, 896-903;
5. Provencher S, Sitbon O, Humbert M et al – Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension, *Eur Heart J*, 2006, 27, 589-595;
6. Oudiz RJ, Roveran G, Hansen JE et al – Effect of sildenafil on ventilatory efficiency and exercise tolerance in pulmonary hypertension, *Eur. J. Of Heart Failure*, 2007, 9, 917-921;
7. Gomez Sanchez MA. & Torbicki A. (Edited by) – The importance of right ventricular function in pulmonary hypertension, *EurHeartJ*, 2007, 9, supp.H, H3-H84;
8. Nagayama T, Hsu S, Zhang M et al – Sildenafil stopează remodelarea progresivă camerală, celulară și moleculară și îmbunătățește fluxul și funcția ionilor de calciu în inimile cu hipertrofie avansată preexistentă cauzată de postsarcina crescută, *JACC* (ediția în limba română), 2009, 4, 137-145;
9. Galie N, Beghetti M, Hoepfer MM, Jansa P et al – Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double blind, randomised controlled trial, *Lancet*, 2008, 371, 2093-2100;
10. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis M et al – Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome – a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study, *Circulation*, 2006, 114, 48-54;
11. Gatzoulis M, Galie N, Beghetti M et al – Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study, *Int.J.Cardiol.*, 2007, 10, 1016-1026;
12. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch D.B et al – Survival with first line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension, *EurRespirJ.*, 2005, 9, 244-249;
13. HTAP Advisory Board Romania, 2008, 1-7;
14. Gherasim L – Hipertensiunea pulmonară în Gherasim L. (sub redacția): *Medicina Internă*, vol II, 1996, 895-920;
15. Simmoneau G., Robbins I, Beghetti M, et al – Updated clinical classification of pulmonary hypertension, *J Am Coll Cardiol* 2009, 54(suppl.1), S43-S54;
16. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al – Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients, *AmJRespirCritCareMed* 2008, 177: 1122-1127;
17. Oudiz RJ – Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease, *ClinChestMed* 2007; 28: 233-241;
18. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al – Guidelines on the management of valvular heart disease : The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, *EurHeartJ* 2007; 28: 230-268;
19. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al – Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis, *Chest* 2006; 129: 746-752;
20. Hoepfer MM, Mayewr E, Simonneau G, et al – Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Circulation* 2006; 113: 2011-2020;
21. 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;
22. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al – Echocardiographic predictors of adverse outcome in primary pulmonary hypertension, *JamCollCardiol* 2002; 39:1214-1219;
23. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al – Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension, *AmJCritCareMed*; 174:1034-1041;
24. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, et al – Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlation in pulmonary arterial hypertension, *AmJCardiol* 2006, 97:123-126;
25. Grigioni F, Potena L, Galie N, et al – Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure, *JheartLungTransplant* 2006; 25:1241-1246;
26. Packer M, McMurray J, Massie BM, et al – Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study, *JcardFail* 2005; 11:12-20;
27. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al – Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension, *Circulation* 2007; 116: 1555-1562;
28. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al – Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial, *Lancet* 2002; 360: 895-900;
29. Colard HR, Astrom KJ, Schwarz MI, et al – Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis, *Chest* 2007; 131: 897-899;
30. Madden BP, Allenby M, Loke TK, et al – A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease, *VasculPharmacol* 2006; 44: 372-376;
31. Reichenberger F, Voswinkel R, Enke B, et al – Long term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *EurRespirJ* 2007; 30: 922-92