



dr n. med.
Magdalena
Kaźnica-Wiatr
Klinika Chorób Serca
i Naczyń,
Uniwersytet
Jagielloński
Collegium Medicum
Krakowski Szpital
Specjalistyczny
im. Jana Pawła II
w Krakowie

Tętnicze nadciśnienie płucne – praktyczne implikacje konsensusu z Dana Point

Magdalena Kaźnica-Wiatr, Piotr Podolec

Klinika Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii
 Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
 Krakowski Szpital Specjalistyczny
 im. Jana Pawła II w Krakowie

Adres do korespondencji:
 Krakowski Szpital Specjalistyczny
 im. Jana Pawła II w Krakowie
 ul. Prądnicka 80
 31-202 Kraków

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (3): 12-22



prof. dr hab. n. med.
Piotr Podolec
Klinika Chorób Serca
i Naczyń,
Uniwersytet
Jagielloński
Collegium Medicum
Krakowski Szpital
Specjalistyczny
im. Jana Pawła II
w Krakowie

O cena postępów w diagnostyce i leczeniu nadciśnienia płucnego, a przede wszystkim tętniczego nadciśnienia płucnego (pulmonary arterial hypertension, PAH) była przedmiotem Czwartego Światowego Forum Nadciśnienia Płucnego, które odbyło się w Dana Point w Kalifornii w lutym 2008 roku.

Trzydzieści lat temu średni czas przeżycia chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym wynosił poniżej 3 lat, a jedynymi dostępnymi wówczas lekami były nieselektywne wazodylatatory. W 2003 roku podczas Trzeciego Światowego Forum Nadciśnienia Płucnego w Wenecji dyskutowano o szlakach metabolicznych prowadzących do rozwoju nadciśnienia płucnego, dowodzone skuteczności pierwszych leków swoistych dla tętniczego nadciśnienia płucnego. Obecnie, w 2010 roku, dysponujemy wynikami 15 randomizowanych badań klinicznych, potwierdzającymi skuteczność stosowanej terapii. W związku z rozwojem nowych metod leczenia nadciśnienia płucnego istotne jest wczesne postawienie ostatecznego rozpoznania [1].

Definicja nadciśnienia płucnego

Nadciśnienie płucne było dotychczas definiowane jako stan, w którym średnie ciśnienie w tętnicy płucnej przekracza 25 mm Hg w spoczynku lub 30 mm Hg w czasie wysiłku fizycznego. Tętnicze nadciśnienie płucne charakteryzuje się ciśnieniem zaklinowania nieprzekraczającym 15 mm Hg. W niektórych definicjach nadciśnienia płucnego zawarty był także warunek, aby naczyniowy opór płucny przekraczał 2 lub 3 jednostki Wooda.

Na podstawie przeprowadzonych obserwacji za prawidłowe uznano średnie ciśnienie w tętnicy płucnej w zakresie 8-20 mm Hg. Zgodnie z konsensusem z Dana Point nadciśnienie płucne rozpoznaje się, gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej w spoczynku przekracza 25 mm Hg. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w ce-

lu oceny przebiegu choroby w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej w granicach 21-25 mm Hg. Usunięto z definicji nadciśnienia płucnego graniczną wartość naczyniowego oporu płucnego oraz wartość średniego ciśnienia w tętnicy płucnej w czasie wysiłku fizycznego.

Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego

Klasyfikacja nadciśnienia płucnego ulegała wielu zmianom od pierwszej konferencji dotyczącej nadciśnienia płucnego zainicjowanej przez WHO w 1973 roku. Wprowadzony wówczas podział uwzględniał dwie kategorie: pierwotne lub wtórne nadciśnienie płucne, w zależności od przyczyny powstania lub jej braku. Po 25 latach, na Drugim Forum Nadciśnienia Płucnego w Evian, wprowadzono podział na 5 głównych kategorii nadciśnienia płucnego w zależności od przebiegu klinicznego, patomechanizmów jego powstania oraz podobieństw w leczeniu farmakologicznym. Klasyfikacja podlegała dalszym, niewielkim modyfikacjom na posiedzeniu

Trzeciego Forum Nadciśnienia Płucnego w Wenecji w 2003 roku.

Podczas Czwartego Światowego Forum Nadciśnienia Płucnego w Dana Point w 2008 roku wprowadzono kolejne niewielkie zmiany w klasyfikacji nadciśnienia płucnego, utrzymano główną ideę zastosowaną przy tworzeniu klasyfikacji Evian [2]. Podtrzymano podział nadciśnienia płucnego na 5 głównych grup: tętnicze, związane z chorobami lewego serca, wywołane chorobami płuc lub hipoksemią, związane z chorobą zatorowo-zakrzepową lub uwarunkowane innymi przyczynami (tab. 1).

W miejsce terminu rodzinne nadciśnienie płucne wprowadzono dziedziczne nadciśnienie płucne (heritable pulmonary arterial hypertension, HPAH). Decyzja ta wiązała się z odkryciem mutacji pewnych genów prowadzących do rozwoju PAH. Badania genetyczne dla potwierdzenia HPAH nie są bezwzględnie konieczne, ponieważ postępowanie terapeutyczne w całej grupie chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym jest identyczne. Zmodyfikowano także klasyfikację nadciśnienia płucnego wywołanego przeciekiem systemowo-płucnym (tab. 2). Wyróżniono schistosomatozę i przewlekłą niedokrwistość

TABELA 1 Klasyfikacja nadciśnienia płucnego (Dana Point, 2008)

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)

Idiopatyczne PAH

Dziedziczne PAH

- BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2)
- ALK1 (activin receptor-like kinase 1), endolina (z lub bez dziedzicznej krwotocznej teleangiektazji)
- Nieznane

Wywołane stosowaniem leków lub toksynami

Związane z (associated PAH, APAH):

- Chorobami układowymi tkanki łącznej
- Zakażeniem wirusem HIV
- Nadciśnieniem wrotnym
- Wadami wrodzonymi serca
- Schistosomatozą
- Przewlekłą niedokrwistością hemolityczną

Przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków

1'. *Choroba zarostowa naczyń płucnych (POVD) i/lub hemangiomatoza płucna*

2. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca

Dysfunkcja skurczowa

Dysfunkcja rozkurczowa

Wady zastawkowe

3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Choroby śródmiąższowe płuc

Inne choroby płuc z restrykcją lub obturacją

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Hipowentylacja pęcherzykowa

Długotrwałe przebywanie na dużych wysokościach n.p.m.

Zaburzenia rozwojowe

4. Zatorowo-zakrzepowe nadciśnienie płucne

5. Nadciśnienie płucne wywołane nieznanymi, wieloczynnikowymi mechanizmami

Zaburzenia hematologiczne: splenektomia, choroby mieloproliferacyjne

Choroby systemowe: sarkoidoza, histiocytoza płucna

Zaburzenia metaboliczne: zaburzenia spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy

Inne: ucisk przez guzy, włóknienie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek lub dializy

TABELA 2 Kliniczna klasyfikacja PAH wywołanego obecnością wrodzonych przecieków systemowo-płucnych

Zespół Eisenmengera	Obejmuje wszystkie wady z przeciekiem systemowo-płucnym wynikającym z obecności dużego ubytku prowadzącego do znacznego wzrostu PVR i do odwróconego (płucno-systemowego) lub dwukierunkowego przecieku, obecna jest sinica, erytrocytoza i zaburzenia innych narządów
PAH związane z przeciekiem systemowo-płucnym	Obejmuje obecność od średnich do dużych ubytków, PVR jest łagodnie lub umiarkowanie podwyższony, przeważa przeciek systemowo-płucny, nie stwierdza się sinicy w spoczynku
PAH związane z małymi ubytkami	Obejmuje obecność małych ubytków (zwykle ubytek w przegrodzie międzykomorowej poniżej 1 cm, ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej poniżej 2 cm średnicy, oceniane za pomocą echokardiografii), obraz kliniczny bardzo podobny do IPAH
PAH po operacji korekcyjnej	Wada wrodzona serca została skorygowana, lecz PAH nadal jest obecne bezpośrednio po operacji lub powraca po kilku miesiącach lub latach od operacji pomimo braku znaczących pooperacyjnych ubytków rezydualnych

hemolityczną jako oddzielne podgrupy z uwagi na nieco odmienny przebieg kliniczny tych chorób i inne postępowanie. Utworzono nową grupę, do której zakwalifikowano chorobę zarostową naczyń płucnych oraz hemangiomatozę płucną. Jednoznaczna kwalifikacja tych jednostek chorobowych jest trudna, przebieg kliniczny wykazuje wiele podobieństw, ale również istotnych różnic w odniesieniu do idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH).

Przebieg kliniczny tętniczego nadciśnienia płucnego

Przebieg idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego (IPAH) został opisany w raporcie National Institutes of Health (NIH). Badaniem objęto 194 chorych leczonych w 32 ośrodkach w latach 1981-1985. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że średni czas przeżycia chorych z IPAH wynosił 2,8 roku od chwili rozpoznania choroby, a roczna, 3- i 5-letnia przeżywalność wynosiły odpowiednio 68, 48 i 34%.

Obecnie w oparciu o rejestr francuski oszacowano roczną przeżywalność chorych z IPAH na 88%. Stwierdzono także gorsze rokowanie u chorych z rozpoznaną twardziną niż u chorych z IPAH. Najlepsze rokowanie spośród wszystkich chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wykazano u chorych z zespołem Eisenmengera. Oceniono, że roczna, 2- i 3-letnia przeżywalność w tej grupie chorych wynosi odpowiednio 97, 89 i 77% w porównaniu do 77, 69 i 33% u chorych z IPAH [3].

Głównymi parametrami o znaczeniu prognostycznym są: podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej, podwyższone ciśnienie w prawym przedsionku, zmniejszony rzut serca, obniżona saturacja mieszanej krwi żyłnej. Stibon i wsp. wykazali, że lepiej rokują chorzy z dodatnim wynikiem testu reaktywności naczyń płucnych, ale stwierdzili go tylko u około 2,6% chorych, a długoterminowa odpowiedź na leczenie antagonistami kanału wapniowego utrzymuje się u 6,8% chorych.

Spośród parametrów echokardiograficznych nieko-

rzystne znaczenie rokownicze mają: płyn w worku osierdziowym, powierzchnia prawego przedsionka, indeks prawej komory oraz skurczowy ruch pierścienia zastawki trójdzielnej (TAPSE) poniżej 1,8 mm obrazujący dysfunkcję skurczową prawej komory.

Istotnymi parametrami także o znaczeniu prognostycznym są: klasa czynnościowa wg WHO oraz wynik testu 6-minutowego marszu (6MWT). Już rejestr NIH zawierał informacje, iż przeżywalność chorych w I i II klasie czynnościowej wynosiła 6 lat, w III klasie 2,5 roku, natomiast w IV klasie jedynie 6 miesięcy. Dystans w 6MWT koreluje z klasą czynnościową WHO. Dowiedziono, że dystans poniżej 250 m jest związany z gorszym rokowaniem.

Biomarkery, przede wszystkim BNP i NT-proBNP, posiadają także ogromną wartość prognostyczną. Stężenie BNP powyżej 150 pg/ml związane jest z gorszym rokowaniem. Zwiększone stężenie NT-proBNP koreluje z podwyższonym ciśnieniem w tętnicy płucnej i naczyniowym oporem płucnym, skróceniem dystansu w 6MWT oraz dysfunkcją prawej komory.

Algorytm leczenia nadciśnienia płucnego

Pierwszy przypadek nadciśnienia płucnego opisał Ernst von Romberg u chorego z ubytkiem w przegrodzie międzykomorowej i zespołem Eisenmengera w 1891 roku, a pierwszy selektywny lek, tj. dożylnie podawany epoprostenol, wprowadzono dopiero w 1995 roku, czyli ponad 100 lat po opisanie tej jednostki chorobowej.

W latach 80. XX wieku jedynymi lekami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego były nieselektywne wazodylatatory, działające zarówno na krążenie płucne, jak i systemowe. W przeprowadzonych badaniach wykazano skuteczność wysokich dawek antagonistów kanału wapniowego, ale jedynie u chorych z dodatnim wynikiem testu reaktywności naczyń płucnych. W ostatnich 15 latach dokonał się ogromny przełom w leczeniu nadciśnienia płucnego. Obecnie zarejestrowanych jest 9 leków swoistych dla leczenia PAH, działających przez trzy główne szlaki metabolicz-

ne uczestniczące w patogenezie nadciśnienia płucnego: szlak tlenu azotu, endoteliny i prostacykliny [4].

W latach 90. ubiegłego stulecia na podstawie wyników trzech randomizowanych badań kontrolnych wykazano skuteczność leczenia epoprostenolem stosowanym w ciągłym wlewie dożylnym, osiągnięto poprawę stanu klinicznego, poprawę wydolności wysiłkowej oraz parametrów charakteryzujących hemodynamikę krążenia płucnego. Obecnie zakończono 20 randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem 9 zarejestrowanych leków stosowanych w monoterapii oraz 6 randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem terapii skojarzonej [5].

Niekontrolowane badania kliniczne

LECZENIE PRZECIWKRZEPILWE

Skuteczność leczenia przeciwkrzepliwego została wykazana w 5 retrospektywnych nierandomizowanych analizach. Do badań włączono chorych z IPAHA, HPAHA oraz nadciśnieniem płucnym wywołanym stosowaniem leków hamujących łąknienie. Czas przeżycia chorych leczonych przeciwkrzepliwie był dłuższy w porównaniu z czasem przeżycia chorych niestosujących doustnych antykoagulantów, a dane podawane przez różnych autorów są podobne. Według Furstera i wsp. leczenie przeciwkrzepliwie zwiększa 3-letnią przeżywalność z 21 do 49%, a Rich i wsp. podają wzrost 3-letniej i 5-letniej przeżywalności odpowiednio z 31 do 47% oraz z 31 do 62%. W obecnie przeprowadzonych randomizowanych badaniach wykazano, iż około 70% pacjentów jest leczonych doustnymi antykoagulantami, przy czym leki przeciwkrzepliwie są częściej stosowane u chorych w III i IV klasie czynnościowej WHO, natomiast najrzadziej u chorych z twardziną [6-8].

DIURETYKI, GLIKOZYDY NAPARSTNICZY, TLENOTERAPIA

Empirycznie udowodniona skuteczność leczenia moczopędnego u chorych z niewydolnością prawej komory uniemożliwia przeprowadzenie kontrolowanych badań w celu udowodnienia konieczności ich stosowania u chorych z PAHA. W przeprowadzonych randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, iż około 50-70% chorych jest leczonych diuretykami. Z uwagi na brak danych wskazujących na grupy diuretyków preferowane u chorych z PAHA oraz indywidualną tolerancję leków ostateczny wybór leku moczopędnego i jego dawki należy do lekarza prowadzącego [9-10].

Krótkotrwałe, dożylne podawanie digoksyny powodowało nieznaczny wzrost rzutu serca oraz obniżenie stężenia norepinefryny, natomiast nie dysponujemy danymi dotyczącymi długotrwałego stosowania preparatów naparstnicy. W przeprowadzonych randomizowanych badaniach stwierdzono, iż około 25-50% chorych z PAHA jest leczonych digoksyną, stosowanie jej zależy jednak głównie od doświadczenia lekarza prowadzącego [11].

Brakuje także spójnych danych dotyczących przewlekłej tlenoterapii, jej skuteczność nie została potwierdzona

na w kontrolowanych badaniach klinicznych. U chorych z zespołem Eisenmengera tlenoterapia w godzinach nocnych nie wpływała na parametry hematologiczne, jakość życia oraz przeżywalność [12-14].

ANTAGONIŚCI KANAŁU WAPNIOWEGO

Korzystny wpływ kliniczny i prognostyczny dużych dawek antagonistów kanału wapniowego u chorych z IPAHA i dodatnim wynikiem testu reaktywności wykazano w jednoosrodkowych nierandomizowanych badaniach klinicznych. Stosowanie leków z tej grupy jest zarezerwowane wyłącznie dla chorych z dodatnim wynikiem testu reaktywności, empiryczne stosowanie jest przeciwwskazane [15].

Zgodnie z definicją wprowadzoną na Trzecim Światowym Forum Nadciśnienia Płucnego za dodatni wynik testu uznaje się obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej po podaniu wazodylatora poniżej wartości bezwzględnej 40 mm Hg oraz o co najmniej 10 mm Hg w porównaniu do wartości wyjściowej z towarzyszącą normalizacją lub wzrostem rzutu serca. Dodatni wynik testu reaktywności wykazano jedynie u chorych z IPAHA. Skuteczność antagonistów kanału wapniowego w innych grupach PAHA nie została jednoznacznie udowodniona [16].

Kontrolowane badania kliniczne

PROSTACYKLINA I JEJ ANALOGI

Skuteczność epoprostenolu podawanego w ciągłym wlewie dożylnym została wykazana w 3 niezaślepionych badaniach klinicznych u chorych z IPAHA, HPAHA oraz twardziną. Zmniejsza on objawy kliniczne, poprawia wydolność wysiłkową i parametry hemodynamiki krążenia płucnego, jednak korzystny wpływ na przeżywalność wykazano jedynie u chorych z IPAHA oraz HPAHA [17,19].

Dotychczas przeprowadzono 5 randomizowanych badań klinicznych oceniających monoterapię 3 stosowanymi analogami prostacykliny: epoprostenolu, treprostynilu i iloprostu.

W dwóch podstawowych badaniach z zastosowaniem treprostynilu podawanego podskórnie wykazano jego korzystny wpływ na poprawę stanu klinicznego, zwiększenie wydolności wysiłkowej oraz parametrów hemodynamiki krążenia płucnego. Dowiedziono również skuteczności i bezpieczeństwa treprostynilu podawanego w ciągłym wlewie dożylnym (dwa otwarte niekontrolowane badania u chorych z PAHA) [20-22].

Skuteczność beraprostu, doustnego analogu prostacykliny, była analizowana w oparciu o 2 randomizowane badania kliniczne. Wykazano wzrost wydolności wysiłkowej tylko po 3 i 6 miesiącach leczenia, po 12-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono wpływu beraprostu na parametry hemodynamiki krążenia płucnego [23,24].

Stosowanie iloprostu powodowało zwiększenie wydolności wysiłkowej, poprawę stanu klinicznego, zmniejszenie naczyńowego oporu płucnego u chorych z PAHA oraz zatorowo-zakrzepowym nadciśnieniem płucnym (jedno randomizowane badanie kliniczne). W małym otwartym

niekontrolowanym badaniu klinicznym wykazano skuteczność dożylnie podawanego iloprostu [25,26].

ANTAGONIŚCI RECEPTORA DLA ENDOTELINY (ERA)

Dotychczas przeprowadzono 9 randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem 3 dostępnych obecnie leków z tej grupy, tj. bosentanu, ambrisentanu i sitaxentanu.

Skuteczność bosentanu analizowano w oparciu o 4 randomizowane badania kliniczne, w tym jedno z udziałem chorych z zespołem Eisenmengera. Udowodniono, że wpływa on na zwiększenie tolerancji wysiłku, poprawę klasy czynnościowej i hemodynamiki krążenia płucnego oraz wydłużenie czasu do pogorszenia stanu klinicznego. Zaobserwowano konieczność zwiększenia dawek warfaryny podczas stosowania bosentanu w celu utrzymania terapeutycznej wartości INR [27-30].

Sitaxentan, selektywnego antagonistę receptora typu ET_A , oceniano w 2 randomizowanych badaniach. Wykazano korzystny wpływ na wydolność wysiłkową oraz wartości ciśnień i oporów w krążeniu płucnym. W czasie leczenia sitaxentanem konieczna jest redukcja dawki warfaryny do 80% dawki wyjściowej z uwagi na interakcje z innymi lekami [31-33].

Ambrisentan to niesulfonamidowy selektywny antagonist receptoru dla endoteliny typu ET_A . Skuteczność ambrisentanu była analizowana w 3 badaniach klinicznych, w których stwierdzono wpływ na zmniejszenie objawów klinicznych, zwiększenie wydolności wysiłkowej, poprawę hemodynamiki krążenia płucnego oraz czasu do pogorszenia stanu klinicznego u chorych z IPA, PAH w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej i zakażenia wirusem HIV. W badaniu otwartym wykazano utrzymywanie się korzystnego wpływu leczenia ambrisentanem co najmniej przez kolejny rok obserwacji. Ambrisentan został zarejestrowany do stosowania już w II klasie czynnościowej WHO. Jest to lek charakteryzujący się najmniejszą hepatotoksycznością spośród wszystkich antagonistów receptora dla endoteliny (częstość występowania podwyższonej aktywności transaminaz oszacowano na 0,8-3,0%). Ambrisentan jest lekiem dobrze tolerowanym u chorych, u których zaprzestano leczenia sitaxentanem lub bosentanem z powodu podwyższenia aktywności transaminaz (badanie AMB-222). Podczas leczenia ambrisentanem nie wymaga się zmniejszenia dawki warfaryny w celu utrzymania terapeutycznej wartości INR [34-36].

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY (PDE-5I)

Przeprowadzono 2 badania randomizowane z zastosowaniem sildenafilu i tadalafilu, które udowodniły skuteczność leków z tej grupy u chorych z PAH [37].

Mimo badań i analiz kryteria wyboru leku pierwszego rzutu w monoterapii pozostają niejasne.

Terapia skojarzona

Ze względu na złożony patomechanizm nadciśnienia płucnego oraz rolę trzech głównych szlaków metabolicz-

nych w jego etiopatogenezie konieczne jest stosowanie terapii skojarzonej.

Leczenie bozentanem w połączeniu z epoprostenolem podawanym dożylnie analizowane było w jednym badaniu, z którego wnioski są jednak nieprzekonujące. Dołączenie wziewnego iloprostu do wcześniej stosowanego bozentanu wpływało na poprawę hemodynamiki krążenia płucnego oraz poprawę stanu klinicznego chorych w jednym randomizowanym badaniu klinicznym, co jednak nie potwierdziło się w badaniu otwartym. Połączenie sildenafilu z epoprostenolem wpływało także na poprawę stanu klinicznego, hemodynamiki krążenia płucnego oraz wydłużenie czasu przeżycia chorych. Analogiczne rezultaty obserwowano po dodaniu tadalafilu do podstawowej terapii bozentanem. Dołączenie wziewnego treprostinilu do wcześniejszej terapii bozentanem lub sildenafilem wpływało na poprawę wydolności wysiłkowej.

Badania dowodzą, że u chorych, u których pomimo stosowania monoterapii objawy się utrzymują, konieczne jest wdrożenie leczenia skojarzonego. Kryteria wyboru optymalnego połączenia leków pozostają jednak niejasne. Udowodniono, iż jedynie epoprostenol wpływa na przeżywalność chorych z ciężkim IPA/HPAH i jest on lekiem pierwszego rzutu u chorych w IV klasie czynnościowej. Dlatego na podstawie przeprowadzonych metaanaliz zmodyfikowano algorytm leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.

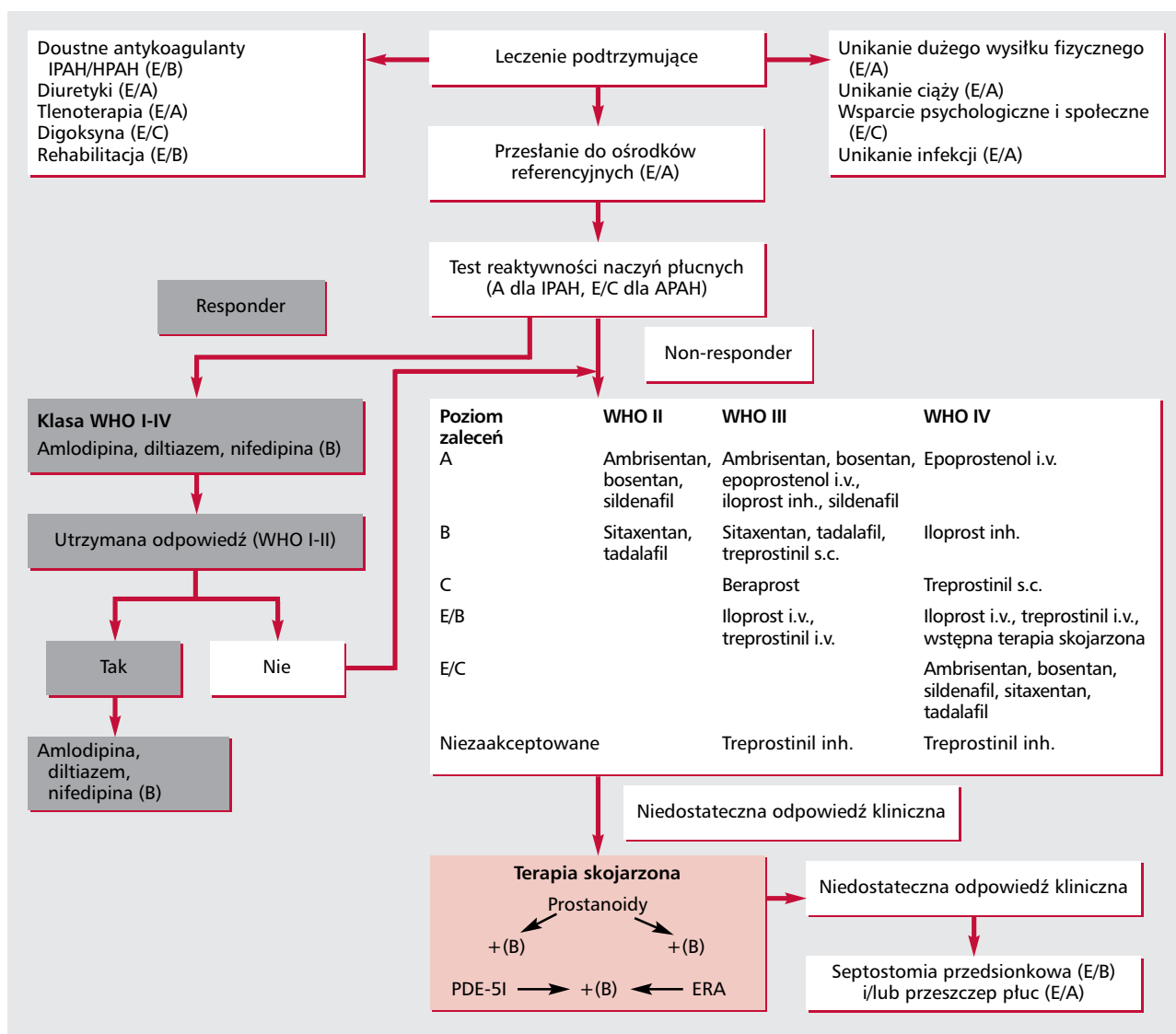
Algorytm leczenia nadciśnienia płucnego

Zaproponowany w Dana Point algorytm leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego przedstawia rycina 1.

U każdego chorego z rozpoznaniem PAH konieczne jest włączenie doustnych leków przeciwkrzepliwych (przy braku przeciwwskazań), diuretyków (przy retencji płynów) oraz tlenoterapii, pomimo braku odpowiednich randomizowanych badań klinicznych dotyczących ich stosowania. Chory powinien być przekazany do ośrodka doświadczanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w celu wykonania testu reaktywności naczyń płucnych. Test ten powinien być wykonany u wszystkich chorych z PAH, aczkolwiek dodatni wynik najczęściej obserwuje się u chorych z IPA, HPAH oraz PAH wywołanym stosowaniem leków hamujących łąknienie. Chorzy z dodatnim wynikiem testu reaktywności powinni być leczeni maksymalnie tolerowanymi dawkami antagonistów kanału wapniowego, odpowiedź na leczenie powinna być oceniana co 3-4 miesiące.

Pacjenci w II klasie czynnościowej WHO z ujemnym wynikiem testu reaktywności powinni być leczeni lekami z grupy antagonistów receptora dla endoteliny lub inhibitorami fosfodiesterazy typu 5.

Zarówno u chorych z ujemnym wynikiem testu reaktywności, jak i u chorych z dodatnim wynikiem testu reaktywności, ale pozostających w III klasie czynnościowej, należy rozważyć leczenie antagonistami receptora dla endoteliny, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 lub pro-



RYCINA 1 Algorytm leczenia nadciśnienia płucnego (wg Dana Point, 2008).

IPAH – idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, HPAH – dziedziczne nadciśnienie płucne, APAH – nadciśnienie płucne związane z inną chorobą, PDE-5I – inhibitory fosfodiesterazy, ERA – antagoniści receptora dla endoteliny.

stanoidami. Przeprowadzone badania nie pozwoliły na wskazanie leku pierwszego rzutu. Wybór leku należy do lekarza prowadzącego. W niektórych ośrodkach jako lek pierwszego rzutu u chorych w III klasie czynnościowej nadal stosuje się epoprostenol z uwagi na korzystny wpływ na przeżywalność. Jednoznacznie stwierdzono, iż u chorych w IV klasie czynnościowej lekiem pierwszego rzutu jest epoprostenol. Treprostinil podawany podskórnie i dożylnie został zaakceptowany w Stanach Zjednoczonych do stosowania u chorych w IV klasie czynnościowej.

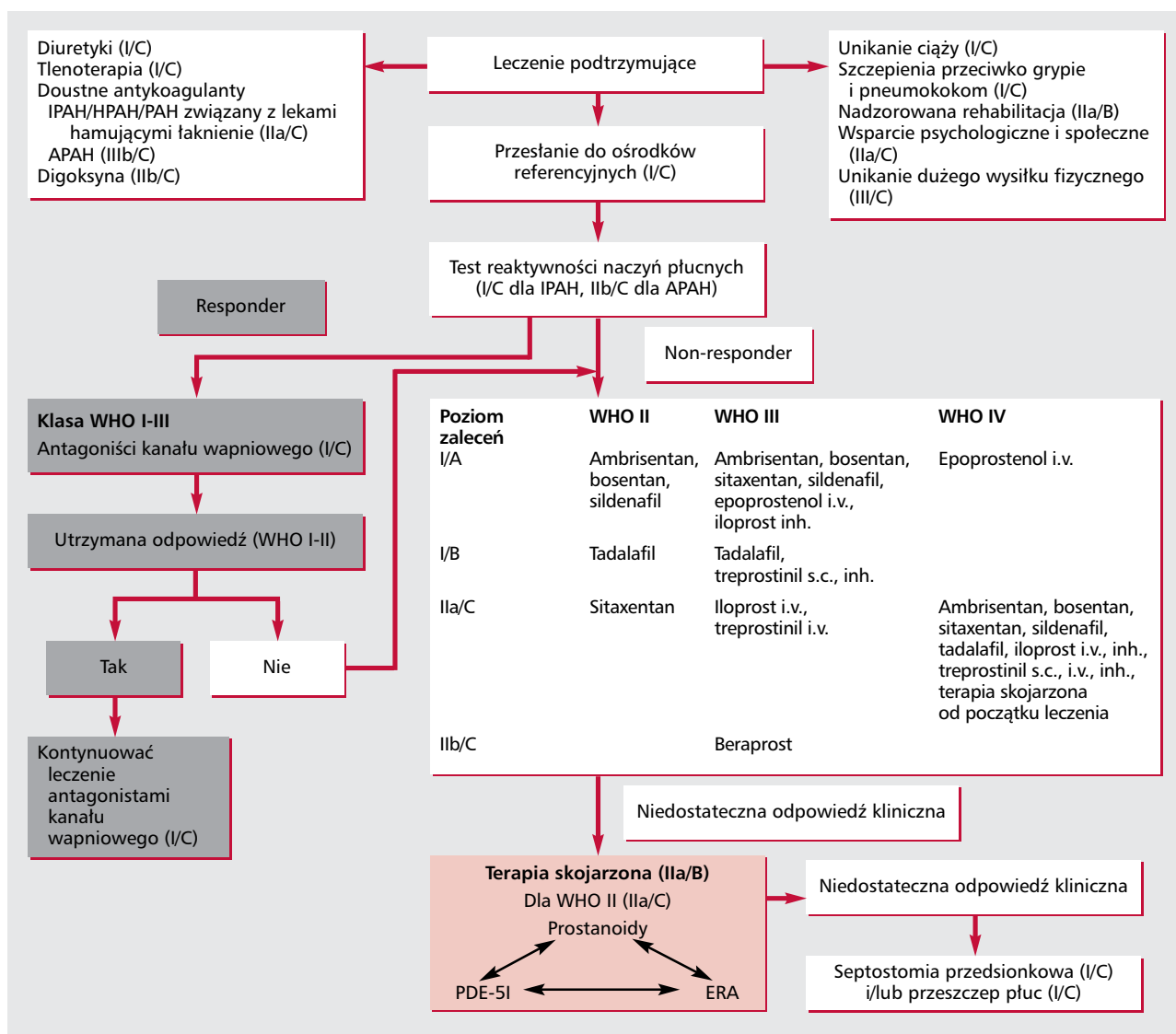
Ambrisentan, bosentan i sildenafil zostały dopuszczone w Stanach Zjednoczonych do leczenia chorych w IV klasie WHO jako leki drugiego rzutu. Ponadto u chorych w IV klasie czynnościowej należy rozważyć terapię skojarzoną od początku leczenia. W pozostałych przypadkach terapia skojarzona powinna być stosowana, gdy stan kliniczny nie ulega poprawie pomimo monote-

rapii. W ośrodkach referencyjnych może być stosowana terapia oparta na łączeniu leków z trzech grup.

Celem terapii jest poprawa klasy czynnościowej z III lub IV na I lub II, klasy II na I lub utrzymanie pacjentów w klasie II. W przypadku nieskuteczności terapii do rozważenia pozostaje septostomia przedsionkowa i przeszczep płuc, przeprowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach [38].

Monitorowanie skuteczności leczenia chorych z PAH nigdy nie było ujęte w standardach. Obecnie dopuszcza się dwie strategie postępowania: strategia kliniczna oraz strategia oparta na osiąganiu założonych celów terapii. Ocena stanu chorego przeprowadzana jest regularnie co 3-4 miesiące.

Strategia kliniczna oparta jest na głównie na ocenie objawów klinicznych w trakcie terapii i zmianie klasy czynnościowej podczas leczenia. Algorytm postępowania zaproponowany przez Hoeper i wsp. zakłada wydłużenie dystansu w 6MWT powyżej 380 m, zwiększenie maksy-



RYCINA 2 Algorytm leczenia nadciśnienia płucnego wg ESC 2009.

IPAH – idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, HPAH – dziedziczne nadciśnienie płucne, APAH – nadciśnienie płucne związane z inną chorobą, PDE-5i – inhibitory fosfodiesterazy, ERA – antagoniści receptora dla endoteliny.

malnego zużycia tlenu w teście spiroergometrycznym powyżej 10,4 ml/min/kg, wartość ciśnienia skurczowego w czasie wysiłku fizycznego powyżej 120 mm Hg. Podobna strategia oparta o inne parametry jest stosowana na Uniwersytecie Bolońskim. Do analizowanych parametrów zalicza się klasę czynnościową WHO, wydolność wysiłkową ocenianą dystansem w 6MWT oraz funkcję prawej komory ocenianą w badaniu inwazyjnym. Celem jest osiągnięcie I lub II klasy czynnościowej wg WHO, dystansu w 6MWT >500 m u chorych w wieku poniżej 50 lat lub dystansu >380 m u starszych chorych, ciśnienia w prawym przedsionku poniżej 10 mm Hg oraz indeksu sercowego powyżej 2,5 l/min/m². Badania nieinwazyjne wykonywane są w odstępach 3-4-miesięcznych, a w przypadku progresji konieczne jest wykonanie badania hemodynamicznego. Dane dotyczące przewagi jednej ze strategii są jeszcze nieznanne.

W oparciu o konsensus Dana Point opracowano wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia nadciśnienia płucnego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego opublikowane we wrześniu 2009 roku [39]. W związku z nieco odmienną rejestracją leków w Europie algorytm leczenia PAH zawarty w obowiązujących standardach jest nieco inny niż opracowany w konsensusie Dana Point (ryc. 2). Należy zwrócić uwagę, iż tadalafil i treprostinil podawany wziewnie nie są zarejestrowane w Europie.

Mimo odkrycia patomechanizmu nadciśnienia płucnego i możliwości stosowania celowanej terapii rokowanie nadal pozostaje niepomyślne. Prowadzone są nadal badania nad zastosowaniem nowych leków działających przez inne szlaki metaboliczne oraz dalsze badania genetyczne w celu poprawy rokowania u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

ZALECENIA W ODNIESIENIU DO SYTUACJI W POLSCE

Pacjenci z PAH leczeni w Polsce mogą korzystać z opcji przewidzianych w programie terapeutycznym Narodowego Funduszu Zdrowia. Uwzględnia on stosowanie leczenia pierwszego rzutu tylko u chorych w III klasie czynnościowej wg WHO, u których można zastosować sildenafil (wyjątek stanowią pacjenci z PAH w przebiegu wady serca z zespołem Eisenmengera, dla których wyborem jest bosentan). Niedawno wprowadzone modyfikacje programu rozszerzają opcje terapii drugiego rzutu (dotychczas bosentan, iloprost) o treprostynil oraz możliwość terapii skojarzonej iloprostem i sildenafilem.

Zmiany te są z pewnością krokiem w dobrą stronę, jednak należy podkreślić, że w świetle międzynarodowych zaleceń możliwości terapeutyczne, z których mogą korzystać chorzy w Polsce, są nadal niepełne. Podstawowe ograniczenia to:

- brak możliwości leczenia pacjentów w II klasie wg WHO,
- brak możliwości stosowania antagonistów receptora dla endoteliny w terapii pierwszego rzutu (poza grupą chorych z PAH w przebiegu wad serca z przeciekiem),
- brak możliwości wyboru pomiędzy lekami w danej klasie w terapii pierwszego rzutu,
- ograniczenie do jednego tylko schematu terapii skojarzonej.

Należy mieć nadzieję, że ograniczenia te będą stopniowo niwelowane i możliwości skutecznej i bezpiecznej terapii PAH będą w Polsce coraz większe.

Piśmiennictwo

1. Humbert M, McLaughlin V: The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54: S1-2.
2. Simmoneau G, Robbins I, Beghetti M, et al.: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54: S43-54.
3. Badesch D, Champion H, Gomez Sanchez M, et al.: Diagnosis and Assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54: S55-66.
4. Morrell N, Adnot S, Archer S, et al.: Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54: S20-31.
5. Barst R, Gibbs S, Ghofrani H, et al.: Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54: S78-84.
6. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al.: Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70: 580-587.
7. Frank H, Mlczoch J, Huber K, et al.: The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997, 112: 714-721.
8. Johnson SR, Mehta S, Granton JT: Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J* 2006, 28: 999-1004.
9. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al.: Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004, 25: 2243-78.
10. Galiè N, Manes A, Negro L, et al.: A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009, 30: 394-403.

11. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al.: The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998, 114: 787-792.
12. McLaughlin VM, Archer SA, Badesch DB, et al.: ACCF/AHA clinical expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53: 1573-1619.
13. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al.: Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164: 1682-1687.
14. Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, Shinebourne EA: Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J* 1986, 55: 385-390.
15. Raffy O, Azarian R, Brenot F, et al.: Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1996, 93: 484-488.
16. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al.: Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005, 111: 3105-11.
17. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al.: Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol): results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990, 112: 485-491.
18. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. w imieniu the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996, 334: 296-301.
19. 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.
20. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, et al. w imieniu Treprostinil Study Group. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003, 41: 293-9.
21. Tapson VF, Gombert-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: 683-8.
22. Gombert-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.
23. Galiè N, Humbert M, Vachiéry J-L, et al. oraz the Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European Trial (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39: 1496-502.
24. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, et al. w imieniu the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41: 2119-2125.
25. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. w imieniu the Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002, 347: 322-329.
26. Higenbottam TW, Butt AY, Dinh-Xaun AT et al.: Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart* 1998, 79: 175-179.
27. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. w imieniu the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy Study Group. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002, 346: 896-903.
28. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. w imieniu the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATH-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006, 114: 48-54.
29. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, et al.: Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLYstudy): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 371: 2093-2100.
30. Galiè N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al.: Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41: 1380-1386.
31. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. oraz the STRIDE-1 Study Group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169: 441-447.
32. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. w imieniu the STRIDE-2 Study Group. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47: 2049-2056.
33. Barst RJ: Sitaxsentan: a selective endothelin-A receptor antagonist, for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2007, 8: 95-109.
34. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. w imieniu the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation* 2008, 117: 3010-3019.
35. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46: 529-535.
36. McLaughlin V: Long-term ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension in patients who previously received placebo in ARIES-1 or ARIES-2 (abstr). *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 177: A697.
37. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. w imieniu the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005, 353: 2148-2157.
38. Keogh A, Mayer E, Benza R, et al.: Interventional and surgical modalities of treatment of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54: S67-77.
39. Wytuczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia nadciśnienia płucnego 2009. www.escardio.org/guidelines.