

Nadciśnienie płucne: diagnostyka i leczenie

Michael D. McGoon, MD
Garvan C. Kane, MD, PhD

Pulmonary Hypertension Clinic,
Division of Cardiovascular
Diseases, Mayo Clinic,
Rochester, Minnesota, USA

Pulmonary Hypertension:
Diagnosis and Management
Mayo Clin Proc 2009; 84(2):
191-207

Tłum. Alicja Jabłońska-Som

W SKRÓCIE

Tętnicze nadciśnienie płucne to postępująca choroba prowadząca do zgonu. W ciągu ostatniej dekady nastąpił jednak znaczący postęp w jej leczeniu. Warunkiem skutecznej terapii jest odpowiednio wczesne ustalenie rozpoznania i wdrożenie właściwego leczenia. Mimo postępów w terapii wciąż napotyka się przeszkody utrudniające osiągnięcie optymalnych rezultatów. W artykule dokonano przeglądu patomechanizmów tętniczego nadciśnienia płucnego, w tym omówiono podłoże genetyczne oraz mechanizmy molekularne i komórkowe, a także przedstawiono objawy i klasyfikację tej choroby. Zaprezentowano też sposoby postępowania diagnostycznego i terapeutycznego, ze szczególnym uwzględnieniem leków z grupy antagonistów kanałów wapniowych, analogów prostacykliny, antagonistów receptorów dla endoteliny i inhibitorów fosfodiesterazy 5. Omówiono też kwestie nierozwiązane, takie jak znaczenie łagodnego lub indukowanego wysiłkiem tętniczego nadciśnienia płucnego, i wskazano sposoby, dzięki którym w przyszłości można osiągnąć postęp w terapii: leczenie skojarzone, ocenę rezultatów leczenia i wykorzystanie alternatywnych metod farmakoterapii.

W ostatnich 10 latach diagnostyka, leczenie i patomechanizmy tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH – *pulmonary arterial hypertension*) budziły duże zainteresowanie, ponieważ pojawiły się nowe, skuteczne metody terapii, dzięki którym udało się poprawić rokowanie. Średnia długość życia nieleczonych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wynosi zaledwie 2,8 roku. W ostatnich pracach przeglądowych dokładnie omówiono kwestie rozpoznawania i leczenia tej choroby oraz mechanizmy patofizjologiczne odpowiedzialne za jej rozwój.¹⁻¹⁴

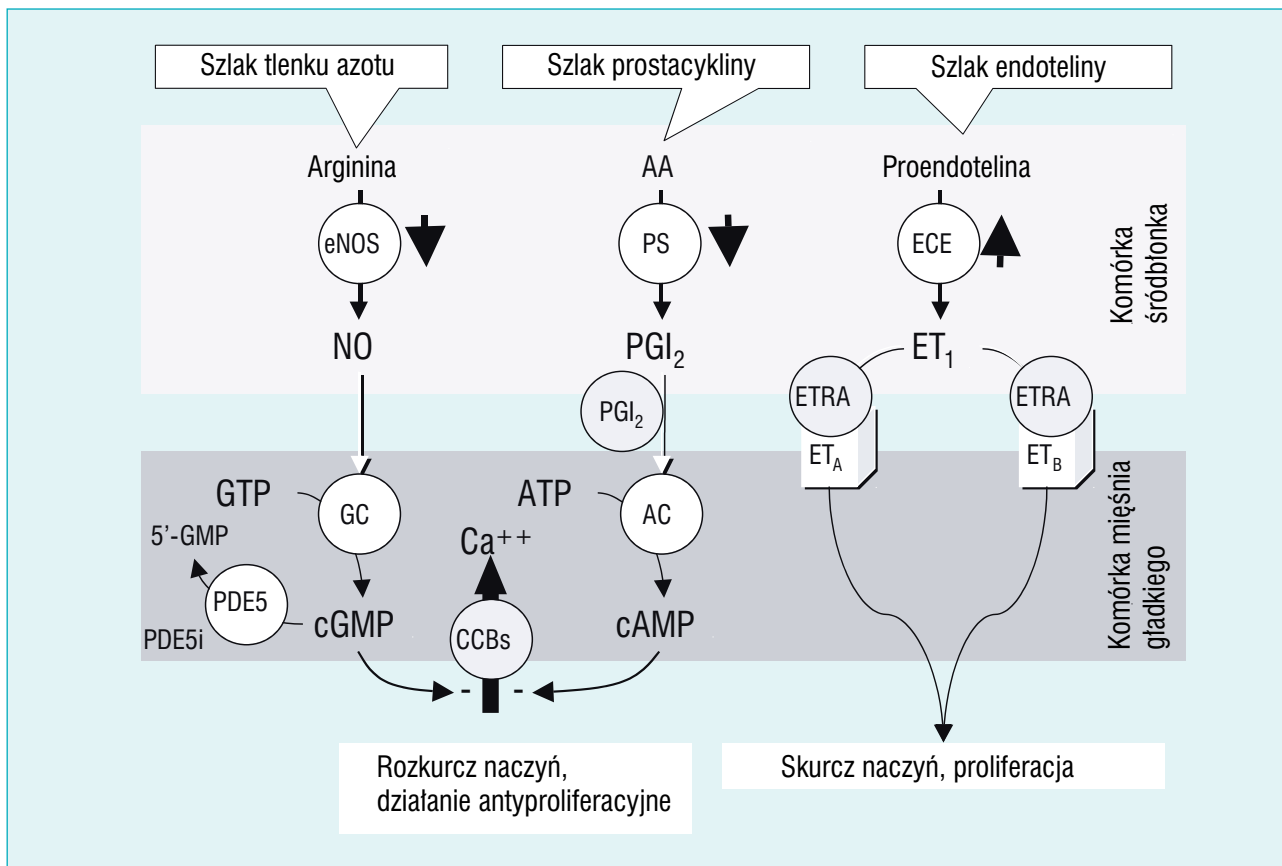
W artykule dokonano krótkiego przeglądu powszechnie przyjętych zasad postępowania w tętnicznym nadciśnieniu płucnym w praktyce klinicznej. Następnie przedstawiono problemy dotyczące diagnostyki i leczenia tej choroby oraz przyszłe kierunki postępów jej terapii.

Patomechanizmy nadciśnienia płucnego Podłoże genetyczne

W latach 80. ubiegłego wieku dzięki analizie danych z amerykańskiego rejestru pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (PH – *pulmonary hypertension*), dziś noszącego nazwę

idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego (IPAH – *idiopathic PAH*), odkryto, że tętnicze nadciśnienie płucne występowało u krewnych pierwszego stopnia 6% pacjentów.¹⁵ Podłoże genetyczne odpowiadające przynajmniej częściowo za rodzinne występowanie choroby po raz pierwszy opisano w 2000 r., kiedy odkryto warianty alleliczne genu *BMPR2* położonego na chromosomie 2 i kodującego receptor dla białka morfogenetycznego kości typu II (BMPR2) (receptor dla transformującego czynnika wzrostu β [TGF- β]).^{16,17} Warianty te powodują zmiany w strukturze aminokwasowej białka BMPR2. Skutkiem tego jest zaburzenie przesyłania sygnałów w procesie apoptozy komórek mięśni gładkich naczyń płucnych, co ułatwia proliferację tych komórek.

U prawie 65% rodzin z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w wywiadzie rodzinnym stwierdza się eksoniczne lub introniczne warianty genu *BMPR2* dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, a w przynajmniej 10% przypadków idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego, uważanego za sporadycznie występującą chorobę, wykrywa się izolowane eksoniczne wa-



Rycina 1. Trzy szlaki metaboliczne zaburzone w tętniczym nadciśnieniu płucnym. Krótkie, grube strzałki ilustrują specyficzne dla choroby nieprawidłowości. W szarych okręgach przedstawiono punkty uchwytu leków. AA – kwas arachidonowy; CCB – antagonisty kanałów wapniowych; ETRA – antagonisty receptorów dla endoteliny (np. bosentan [podwójny antagonisty], ambrysentan i sytaxentan [selektywny antagonisty receptora A]); PDE5i – inhibitor fosfodiesterazy 5 (np. syldefafil).

Po lewej: szlak sygnałowy tlenku azotu. Tlenek azotu jest wytwarzany w komórkach śródbłonna przez syntazę tlenku azotu typu 3 (tj. śródbłonkową, eNOS), która w mięśniach gładkich tętnic płucnych indukuje cyklazę guanylową przekształcającą trifosforan guanozyny (GTP) w cykliczny monofosforan (cGMP). Ten z kolei jest drugim przekaźnikiem sygnału odpowiadającym za konstytucyjne utrzymywanie rozkurczu mięśni gładkich i hamowanie ich proliferacji w procesach prowadzących do zmniejszenia dokomórkowego prądu wapniowego (Ca^{++}). Cykliczny GMP jest usuwany przez fosfodiesterazę 5, która przekształca go do nieaktywnego 5-GMP. U chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym aktywność i stężenie eNOS są zmniejszone.

Pośrodku: szlak sygnałowy prostacykliny. Wytwarzanie prostacykliny (prostaglandyny I₂ [PGI₂]) katalizuje syntaza prostacykliny komórek śródbłonna. W komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych prostacyklina stymuluje cyklazę adenylową (AC), nasilając wytwarzanie cyklicznego monofosforanu adenozy (cAMP) z trifosforanu (ATP). cAMP jest drugim przekaźnikiem, który odpowiada za konstytucyjne utrzymywanie mięśni gładkich tętnic płucnych w rozkurczu i hamowanie ich proliferacji. U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym ekspresja i aktywność syntazy prostacykliny są zmniejszone.

Po prawej: szlak endoteliny. Wielkocząsteczkowa (tj. pro-) endotelina (ET) jest przekształcana w komórkach śródbłonna do ET₁ (peptyd składający się z 21 aminokwasów) pod wpływem konwertazy endoteliny (ECE). ET₁ przyłącza się do receptorów typu A i B w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych, prowadząc do ich skurczu, proliferacji i hipertrofii. Endotelina 1 przyłącza się także do receptorów ET_B w komórkach śródbłonna (niewidocznych na rycinie). U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym ekspresja i aktywność ECE są zwiększone.

rianty alleliczne.¹⁸ To, czy w tych ostatnich przypadkach mamy do czynienia z nową mutacją, czy też z dziedziczeniem genu w rodzinach, w których fenotyp tętniczego nadciśnienia płucnego nie wywołuje objawów choroby, jest niejasne. Penetracja tego wariantu allelu jest niska (średnio 20%, jednak odsetek ten różni się w poszczególnych rodzinach).¹⁹ Oznacza to, że tylko u 1 na 5 osób z wariantem allelicznym *BMPT2* wystąpią objawy tętniczego nadciśnienia płucnego i tylko u 1 na 10 potomków nosicieli wariantu tego genu rozwinie się choroba.

Innym rodzajem receptora dla TGF- β jest aktywinopodobna kinaza typu 1, kodowana przez gen *ACVRL1* na chromosomie 12. Receptor ten jest zlokalizowany na komórkach śródbłonna. Jego warianty alleliczne wykryto w niektórych rodzinach z wrodzoną naczyniakowatością krwotoczną i tętniczym nadciśnieniem płucnym.²⁰ Choć warianty alleliczne *ACVRL1* najczęściej wiążą się z tymi dwiema chorobami, u niektórych pacjentów wykryto także warianty alleliczne innego genu dla receptora TGF- β (endogliny [*ENG*] na chromosomie 9).²¹

Aktywność transportera serotoniny (5-HTT – *5-Hydroxytryptamine transporter*) wiąże się z proliferacją komórek mięśni gładkich tętnic płucnych. Wariant alleliczny L genu *5-HTT* (znanego także *SLC6A4*), związany z nasiloną ekspresją 5-HTT,^{22,23} wykryto w postaci homozygotycznej u 65% pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym i tylko u 27% osób z grupy kontrolnej.²⁴

Odkrycie genowych wariantów allelicznych i polimorfizmów, które pozwalają zidentyfikować osoby z grupy ryzyka rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego, zwiększa możliwość wdrożenia wczesnego lub profilaktycznego leczenia u tych chorych.

Molekularne i komórkowe mechanizmy choroby

Niezależnie od podłoża genetycznego w rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego ważną rolę odgrywa wiele powiązanych ze sobą patomechanizmów (ryc. 1). Pośredniczy w nich przynajmniej jeden z niżej wymienionych procesów molekularnych lub komórkowych: zmniejszona dostępność prostacykliny spowodowana upośledzeniem aktywności śródbłonkowej syntazy tego hormonu;²⁵ zwiększone stężenie endoteliny na skutek jej nadmiernej produkcji i zmniejszonego klirensu płucnego;²⁶⁻²⁸ zmniejszona ekspresja syntazy tlenu azotu;^{29,30} zwiększone stężenie serotoniny w osoczu i jej niskie stężenie w trombocytach;³¹ redukcja ekspresji napięciowozależnych kanałów potasowych (np. Kv1.5) w komórkach mięśni gładkich naczyń płucnych;^{32,33} aktywność autoprzeciwciał i cytokin prozapalnych;^{34,35} oraz stan prozakrzepowy spowodowany dysfunkcją śródbłonka, układu krzepnięcia, kaskady fibrynolitycznej i płytek krwi.³⁶⁻³⁹

Zaburzenia te rodzą predyspozycję do przewagi skurczu nad rozkurczem naczyń płucnych, do nadmiernej proliferacji komórek, która przeważa nad procesami apoptozy, oraz do wykrzepiania. Wczesnym etapem tętniczego nadciśnienia płucnego wydaje się dynamiczny wzrost oporu naczyń płucnych z następowym rozrostem błony wewnętrznej spowodowanym proliferacją komórek śródbłonka, pogrubieniem błony środkowej wskutek proliferacji komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej, rozwój form splotowatych spowodowanych zaburzeniem proliferacji śródbłonka oraz zakrzepicą *in situ*, które objawy są większe w późniejszych, jawnych klinicznie stadiach choroby.

Znajomość mechanizmów leżących u podłoża tętniczego nadciśnienia płucnego umożliwia opracowanie metod farmakologicznego przeciwdziałania ich konsekwencjom klinicznym.

Rozpoznanie

Mimo że termin „nadciśnienie płucne” oznacza obecność średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP – *mean pulmonary arterial pressure*) powyżej 25 mmHg (niezależnie od mechanizmu), zaburzenia związane z tą chorobą klasyfikuje się do kilku grup, w zależności od mechanizmu patofizjologicznego, objawów, sytuacji klinicznej, obrazu histopatologicznego i reakcji na leczenie (tab. 1).⁴⁰ Termin „tętnicze nadciśnienie płucne” odnosi się do profilu hemodynamicznego, w którym za wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej odpowiada zwiększony opór naczyń przedwłośniczkowych.

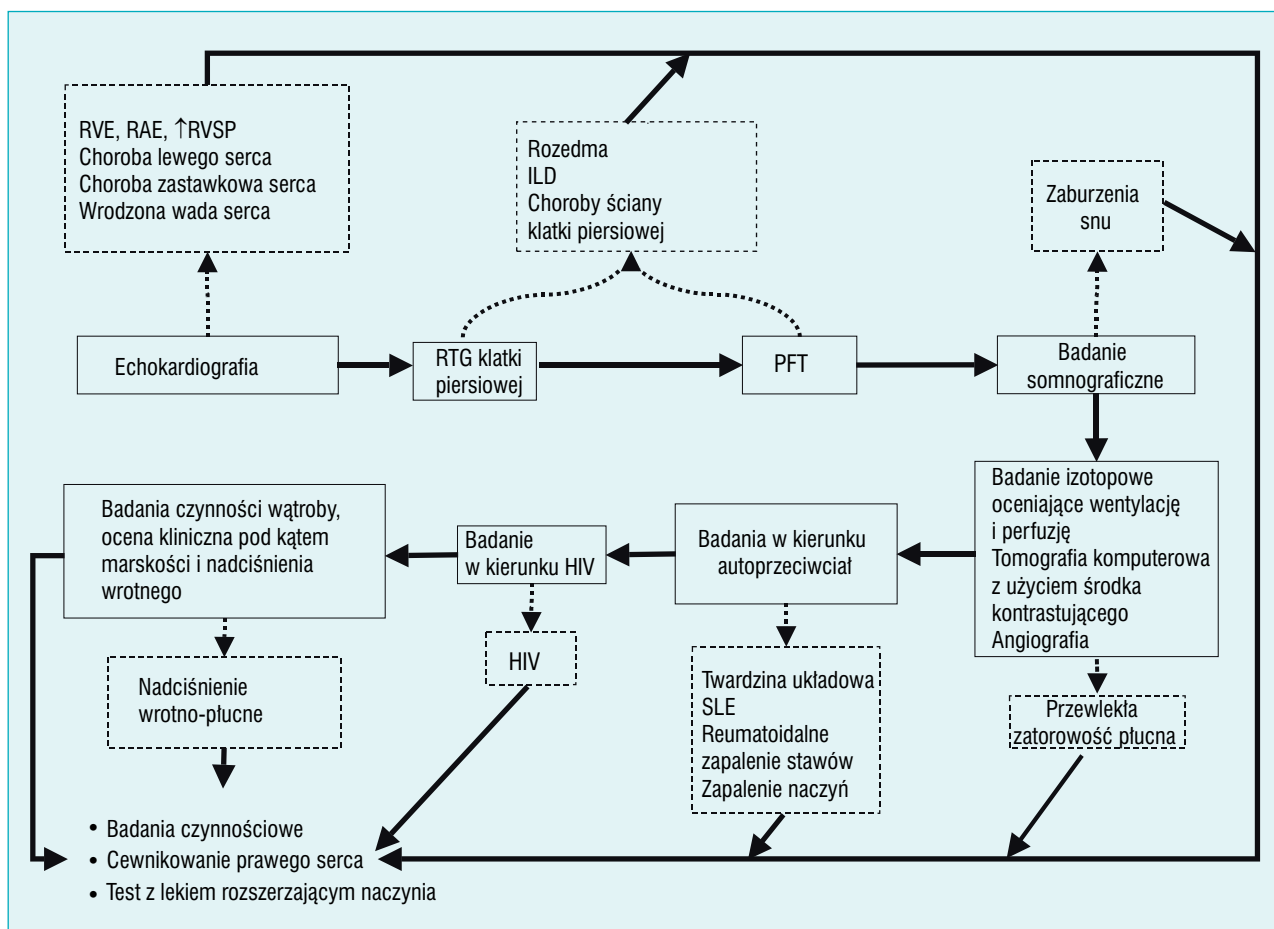
Tabela 1. Aktualna klasyfikacja nadciśnienia płucnego^a

1. Tętnicze nadciśnienie płucne
 - 1.1 Idiopatyczne
 - 1.2 Rodzinne
 - 1.3 Współistniejące z innymi chorobami lub towarzyszące innym stanom
 - 1.3.1 Choroby układowe tkanki łącznej
 - 1.3.2 Wrodzone przecieki systemowo-płucne
 - 1.3.3 Nadciśnienie wrotne
 - 1.3.4 Zakażenie HIV
 - 1.3.5 Stosowanie leków lub działanie toksyn
 - 1.3.6 Inne stany (choroby tarczycy, zaburzenia spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, wrodzona teleangiektazja krwotoczna, hemoglobinopatie, przewlekłe choroby mieloproliferacyjne, splenektomia)
 - 1.4 Związane z istotnymi zaburzeniami w układzie żylnym lub we włośniczkach
 - 1.4.1 Choroba zarostowa naczyń płucnych
 - 1.4.2 Hemangiomatoza płucna
 - 1.5 Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
2. Nadciśnienie płucne u osoby z chorobą lewego serca
 - 2.1 Choroba lewego przedsionka lub lewej komory
 - 2.2 Choroba zastawkowa lewego serca
3. Nadciśnienie płucne związane z chorobą płuc lub hipoksemią
 - 3.1 Przewlekła obturacyjna choroba płuc
 - 3.2 Choroba śródmiąższowa płuc
 - 3.3 Zaburzenia oddychania w czasie snu
 - 3.4 Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej
 - 3.5 Długotrwałe przebywanie na dużej wysokości
 - 3.6 Wady wrodzone
4. Nadciśnienie płucne w przebiegu przewlekłej zakrzepicy lub zatorowości
 - 4.1 Zatorowość przebiegająca ze zwężeniem światła proksymalnych tętnic płucnych
 - 4.2 Zatorowość przebiegająca ze zwężeniem światła dystalnych tętnic płucnych
 - 4.3 Zatorowość z materiałem niezakrzepowym (guz, pasożyty, ciała obce)
5. Inne

W przebiegu sarkoidozy, histiocytozy X, limfangioleiomiomatozy, ucisku naczyń płucnych (węzły chłonne, guz, włókniejące zapalenie śródpiersia)

^a Na podstawie Third World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension, 2003. Na podstawie „J Am Coll Cardiol”,⁴⁰ za zgodą Elsevier

Rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego oznacza zatem, że ciśnienie w żyłach płucnych mierzone za pomocą ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP – *pulmonary capillary wedge pressure*) jest prawidłowe (≤ 15 mmHg), a gradient przepływowy (tj. różnica między mPAP i PCWP) wynosi ≤ 10 mmHg. Metody diagnostyczne stosowane do wykrywania i oceny tętniczego nadciśnienia płucnego umożliwiają scharakteryzowanie profilu hemo-



□ Rycina 2. Schemat przedstawiający zalecaną diagnostykę przy podejrzeniu nadciśnienia płucnego. Grube strzałki przedstawiają kolejność badań oceniających nadciśnienie płucne. Może się ona zmieniać w zależności od wyników poszczególnych badań, np. cewnikowanie prawego serca może być przeprowadzone bezpośrednio po echokardiografii. Przed diagnostyką zmierzającą do ustalenia przyczyn nadciśnienia płucnego należy potwierdzić lub wyjaśnić zaburzenia echokardiograficzne. Strzałki przerywane wskazują badania uzupełniające, które mogą dostarczyć nowych informacji na temat nadciśnienia płucnego. Rozpoznanie przedstawione na rycinie są tylko przykładowe i nie wyczerpują całej listy. HIV – ludzki wirus upośledzenia odporności; ILD – śródmiąższowa choroba płuc; PE – zatorowość płucna; PFT – badania czynnościowe płuc; RAE – powiększenie prawego przedsionka; RH – prawe serce; RVE – powiększenie prawej komory; RVSP – ciśnienie skurczowe w prawej komorze; SLE – toczeń rumieniowaty układowy. Zaadaptowane z „Circulation”.⁵

dynamicznego nadciśnienia płucnego i właściwe rozpoznanie sytuacji klinicznej, co pozwala wybrać optymalny sposób terapii.

Jeżeli na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego ustala się podejrzenie nadciśnienia płucnego, należy przeprowadzić badanie przesiewowe, potwierdzić obecność tej choroby i scharakteryzować sytuację kliniczną, w której doszło do jej rozwoju.^{8,41} Stosowany powszechnie algorytm diagnostyki nadciśnienia płucnego przedstawiono na rycinie 2. Wymagane badania na każdym etapie algorytmu zawarto w tabeli 2. Z uwagi na kluczową rolę oceny profilu hemodynamicznego w diagnostyce nadciśnienia płucnego nigdy nie należy pomijać cewnikowania prawego serca. Podstawowe informacje uzyskiwane w tym badaniu przedstawiono w tabeli 2.

Ogólne zasady leczenia nadciśnienia płucnego

Pierwszą z sześciu zasad leczenia pacjentów z nadciśnieniem płucnym jest profilaktyka. W przypadku niektórych postaci nadciśnienia

płucnego ich przyczyny są wyraźnie zdefiniowane, dlatego należy je eliminować, aby zapobiec rozwojowi choroby. Godną uwagę metodą prewencyjną jest korekcja wrodzonych wad serca przebiegających z przeciekiem lewo-prawym, zanim dojdzie do rozwoju zespołu Eisenmengera. Z kolei częstość występowania toksycznego tętniczego nadciśnienia płucnego mogą w przyszłości zmniejszyć działania zmierzające do rozpowszechnienia wiedzy na temat niedozwolonego stosowania metamfetaminy i jej pochodnych (np. środków hamujących łaknienie zawierających fenfluraminę) oraz do ograniczenia ich użycia.⁴²⁻⁴⁵

Drugą możliwością leczenia jest właściwe przeprowadzanie badań przesiewowych u osób z grupy wysokiego ryzyka w kierunku wczesnych objawów nadciśnienia płucnego (zwykle w tym celu stosuje się echokardiografię dopplerowską). Do grupy wysokiego ryzyka zalicza się osoby z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w wywiadzie rodzinnym, z wariantem allelicznym genu zwiększającego

jącym ryzyko rozwoju tej choroby, z chorobami układowymi tkanki łącznej (zwłaszcza ograniczoną postacią twardziny układowej) lub wrodzonymi wadami serca. U pacjentów z objawami duszności wysiłkowej, dławicy lub omdlenia należy wykonać badania przesiewowe w kierunku nadciśnienia płucnego, jeżeli nie można zidentyfikować innych przyczyn tych zaburzeń.

Trzecią metodą leczenia jest optymalizacja terapii chorób współistniejących lub będących przyczyną nadciśnienia płucnego. Choroby lewego serca i ich następstwa (np. zwiększona objętość krwi krążącej) mogą zwiększać ciśnienie w żyłach płucnych, dlatego wymagają optymalnej terapii. Należy też rozpoznać i odpowiednio leczyć zaburzenia snu. Hipoksemia wymaga wyrównania, ponieważ niezależnie od przyczyny powoduje obkurczenie naczyń. Pacjenci z chorobami układu oddechowego wymagają właściwego leczenia za pomocą leków rozkurczających oskrzela i wczesnego zwalczania zakażeń. U pacjentów z przewlekłą zatorowością płucną, która może być objawem choroby przebiegającej ze stanem prozakrzepowym, należy wdrożyć leczenie przeciwzakrzepowe, a w niektórych przypadkach założyć filtr do żyły głównej dolnej, by zmniejszyć ryzyko nawrotu zatorowości lub progresji zakrzepicy.

Czwartą możliwością leczenia jest terapia podtrzymująca (wspomagająca), której celem jest zwalczanie skutków nadciśnienia płucnego. Przyczyną zgonów w przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego jest często niewydolność prawej komory lub arytmie związane prawdopodobnie ze zwiększonym napięciem ściany prawej komory. Dekompensacja prawej komory może również prowadzić do rozwoju obrzęków obwodowych, wodobrzusza, zastoju wątrobowego i obrzęku jelit. Niewydolność prawej komory wymaga intensywnego leczenia. Niezbędnym elementem postępowania terapeutycznego jest ograniczenie spożycia wody i sodu. U wielu pacjentów konieczne jest zastosowanie pętlowych leków moczopędnych, których działanie wzmacnia się, podając dodatkowo metolazon [lek niezarejestrowany w Polsce, należy do grupy tiazydopodobnych leków moczopędnych – przyp. red.] i leki oszczędzające potas. Należy ich jednak używać rozważnie, tak by zachować równowagę między zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej a kontrolą obrzęków oraz wodobrzusza a właściwym obciążeniem wstępnym komór umożliwiającym utrzymanie prawidłowej pojemności minutowej serca i systemowego ciśnienia tętniczego.

U niektórych pacjentów wykorzystuje się inotropowo dodatnie działanie digoksyny; jej skuteczność w nadciśnieniu płucnym nie została jednak udowodniona. Dekompensacja prawej komory może wymagać hospitalizacji i dożylnego podania leków o działaniu inotropowo dodatnim, tj. dobutaminy lub milrynonu.

Zapewnienie prawidłowego utlenowania krwi może wymagać suplementacji tlenu w ciągu dnia lub zastosowania oddychania pod dodatnim ciśnieniem w czasie snu, lub też wdrożenia obu tych metod. Wśród przyczyn hipoksemii można wymienić m.in.: zmniejszoną pojemność dyfuzyjną, przeciek prawo-lewy (spowodowany wrodzoną wadą serca, drożnym otworem owalnym, zaburzeniem stosunku wentylacji do perfuzji lub przeciekiem wewnątrzpłucnym) oraz niski rzut serca, które prowadzą do

obniżenia saturacji z powodu mieszania się krwi żyłnej z tętniczą. Niedokrwistość upośledza transport tlenu do tkanek. Mimo że suplementacja tlenu nie u wszystkich pacjentów wyrównuje niską saturację, może zapewniać wystarczającą poprawę funkcjonalną, dlatego zawsze należy o niej pamiętać. Co więcej, tlen rozszerza naczynia płucne i może zmniejszać opór w krążeniu płucnym; nie wykazano jednak, by tlenoterapia zapewniała długoterminowe korzyści.

Pacjenci z hipokseją powinni unikać podróżowania samolotem i przebywania na dużych wysokościach, chyba że dzięki tlenoterapii wartość saturacji we krwi tętniczej będzie bliska normie. Niemniej jednak podróżowanie samolotem w takich przypadkach często wymaga wcześniejszych uzgodnień z linią lotniczą. Pacjentów często zachęca się do prowadzenia normalnego trybu życia i uczestnictwa w nadzorowanych programach rehabilitacji, których celem jest utrzymanie sprawności fizycznej, odradza się jednak ćwiczenia siłowe i intensywny trening fizyczny.

Aby zapobiec zakażeniom płucnym, zaleca się przyjmowanie szczepionek przeciw grypie i pneumokokom. Konieczne jest także wczesne leczenie przeciwbakteryjne zakażeń górnych dróg oddechowych. Należy jednak unikać stosowania leków obkurczających naczynia (np. przeciwobrzękowych).

W terapii tętniczego nadciśnienia płucnego zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą warfaryny, którą stosuje się także w przewlekłej zatorowości płucnej. Zalecenie to opiera się na wykazaniu w tych chorobach zaburzeń krzepnięcia, udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności warfaryny w leczeniu tych chorób⁴⁶⁻⁴⁸ oraz na tym, że w badaniach histopatologicznych stwierdzono miejscową zakrzepicę naczyń płucnych.⁴⁹ Docelowa wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub współistniejącym tętniczym nadciśnieniem płucnym wynosi 2,0-2,5, chyba że stwierdza się ryzyko krwawienia lub inne przeciwwskazania.

Piąta metoda leczenia to zastosowanie leków naczyniowych w celu odwrócenia lub redukcji skurczu naczyniowego, proliferacji komórek śródbłonna i mięśni gładkich. Jeśli farmakoterapia okaże się nieskuteczna, należy rozważyć ostatnią – szóstą – możliwość terapii, czyli leczenie chirurgiczne. Ostatnie dwa sposoby leczenia zostaną szczegółowo omówione w dalszej części pracy.

Leczenie naczyniowe

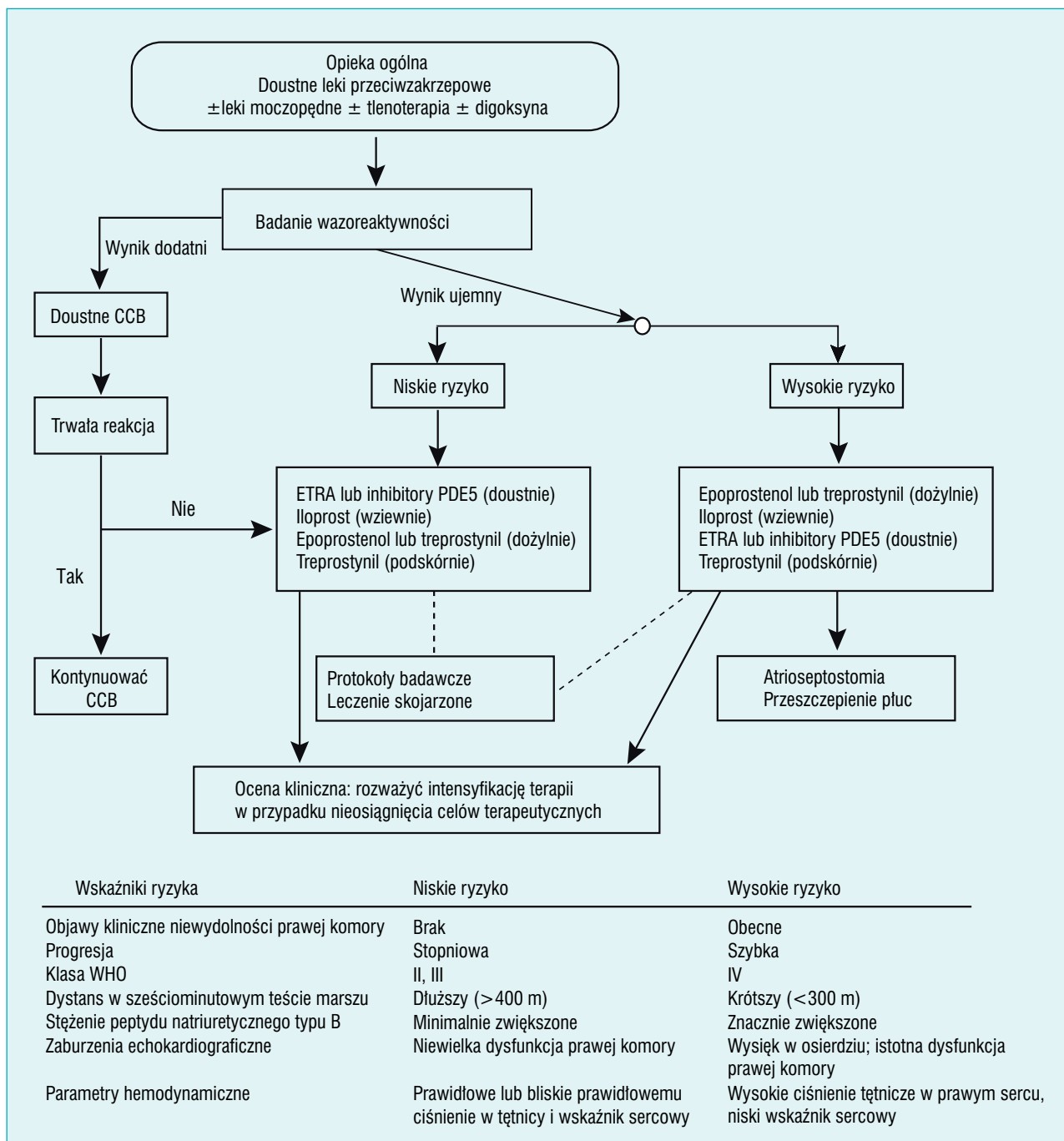
Obecnie nie ma metody pozwalającej na wyleczenie z tętniczego nadciśnienia płucnego. Celem terapii jest redukcja oporu naczyń płucnych, ciśnienia w tętnicy płucnej, złagodzenie objawów, wydłużenie życia i poprawa aktywności pacjenta. Dostępne są cztery klasy leków wpływających na najważniejsze patomechanizmy tej choroby (ryc. 1). Antagoniści kanałów wapniowych hamują napływ jonów wapnia do komórek mięśni gładkich tętnic płucnych, ograniczając wpływ tego pierwiastka na obkurczanie naczyń. Analogi prostacykliny uzupełniają jej niedobory spowodowane zmniejszoną ekspresją śródbłonkowej syntazy prostacykliny. Antagoniści receptorów dla endoteliny blokują wpływ endoteliny na poziomie receptorów w mięśniach gładkich.

Tabela 2. Diagnostyka przy podejrzeniu tętniczego nadciśnienia płucnego^a

Badania wymagane	Możliwe nieprawidłowości
Badanie przedmiotowe	Objawy nadciśnienia płucnego: akcentacja P ₂ , wczesny klik skurczowy, śródskurczowy szmer wyrzutowy, unoszenie okolicy przedsercowej, RV S ₄ , wzmożenie fali „a” tętna żyłowego Objawy ciężkiego nadciśnienia płucnego lub niewydolności prawej komory: szmer holosystoliczny nasilający się w czasie wdechu, wzmożenie fali „v” tętna żyłowego, tętnienie wątroby, szmer rozkurczowy, objaw wątrobowo-szyjny, RV S ₃ , zaznaczone poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, obrzęk, wodobrzusze, hipotensja
RTG klatki piersiowej	Wyraźne duże tętnice płucne Powiększenie prawej komory Zaznaczone obwodowe naczynia płucne
Elektrokardiografia	Przerost i przeciążenie prawej komory Odcylenie osi serca w prawo Powiększenie prawego przedsionka
Echokardiografia	TRV (ciśnienie skurczowe w prawej komorze) Zmniejszenie AcT <100 ms lub wzrost prędkości fali niedomykalności płucnej (wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej) Wzrost TRV w momencie otwarcia zastawki pnia płucnego (wzrost ciśnienia rozkurczowego w prawej komorze) Wzrost stosunku TRV do prędkości przepływu w drodze odpływu prawej komory lub wzrost (PEP/Act)/TT (wzrost oporu w krążeniu płucnym) Utrudnienie lub zamknięcie drogi odpływu prawej komory w środkowym okresie skurczu (wzrost oporu w krążeniu płucnym) Nasilenie niedomykalności trójdziennej (powiększenie prawej komory i zmieniona geometria powodują przemieszczenie płatków w kierunku koniuszka i ograniczenie ich wytrzymałości) Poszerzenie zatoki wieńcowej (wzrost ciśnienia w prawym przedsionku) Poszerzenie żyły głównej dolnej (wraz z poszerzeniem żyły wątrobowej lub bez niej) ze zmniejszonym lub nieobecnym zapadaniem się w czasie wdechu (wzrost ciśnienia w prawym przedsionku) Przerost i poszerzenie prawej komory, powiększenie prawego przedsionka, wyprost przegrody międzykomorowej, skrócenie czasu zwolnienia wczesnorozkurczowego przepływu przezmitralnego (przeciążenie ciśnieniowe prawej komory) Wzrost prawokomorowego wskaźnika wydolności mięśnia sercowego (indeks Tei) (dysfunkcja prawej komory, skrócenie czasu wyrzutu, wydłużenie interwałów izobjętościowych: korelują z przeżyciem) Wysięk w osierdziu (związany z prawokomorową niewydolnością serca, spadkiem wydolności wysiłkowej, złym rokowaniem co do rocznego przeżycia) Wada zastawkowa lewego serca lub (skurczowa lub rozkurczowa) choroba miokardium, przeciek (będący przyczyną lub nasilającą) cy zaburzenia
Badania czynnościowe płuc	Restrykcyjna lub obturacyjna choroba płuc Pojemność dyfuzyjna
Scyntygrafia z oceną wentylacji i perfuzji	Wykluczenie niedrożności naczyń płucnych (przewlekła zatorowość płucna będąca przyczyną nadciśnienia płucnego)

Ocena w kierunku przeciwciał przeciwjądrowych	Badanie przesiewowe w kierunku tętniczego nadciśnienia płucnego współistniejącego z chorobami układowymi tkanki łącznej	
Badanie w kierunku zakażenia HIV	Badanie przesiewowe w kierunku tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu zakażenia HIV	
Ocena czynności wątroby	Badanie przesiewowe w kierunku tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu choroby wątroby	
Pomiar stężenia peptydu natriuretycznego typu B	Ocena niewydolności prawej komory Wskaźnik rokowniczy	
Oksymetria nocna	Badanie przesiewowe w kierunku zaburzeń snu, hipoksemii nocnej	
Sześciominutowy test marszu	Ocena wyjściowego poziomu aktywności Wynik uwzględnia się w ocenie rokowania	
	Saturacja tlenem (SVC, IVC, prawy przedsionek, RV, tętnica płucna) (skokowa zmiana saturacji świadcząca o przecieku lewo-prawym, ocena rzutu serca)	
	Ciśnienie w prawym przedsionku (wskaźnik ciśnienia napełniania prawej komory, TR), ciśnienie w prawej komorze (ocena napełniania i czynności prawej komory)	
	Ciśnienie w tętnicy płucnej	
	PCWP lub LVEDP (ocena przepłucnego gradientu i oporu przewodniczkowych naczyń płucnych)	
	Pojemność minutowa serca (pomiar przepływu płucnego metodą termodyfuzji i Ficka)	
	Opór naczyń płucnych (najlepszy pojedynczy pomiar oceniający warunki hemodynamiczne w krążeniu płucnym; wymaga dokładnego pomiaru przepływu krwi i PCWP)	
	Systemowe ciśnienie tętnicze	
	Częstość rytmu serca	
	Odpowiedź na krótkodziałające leki rozszerzające naczynia (prawdopodobieństwo reakcji na antagonistów kanałów wapniowych)	
	Cel lub wskazania	
	Dalsza ocena budowy zastawek i przegrody	
	Dalsza ocena anatomiczna tętnic płucnych przy podejrzeniu zatokowości płucnej	
	Ocena czynności prawej komory	
	Dalsza ocena anatomiczna tętnic płucnych przy podejrzeniu zatokowości płucnej	
	Ocena w kierunku możliwej choroby śródmiąższowej płuc	
	Badanie układu krzepnięcia, testy w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych	
	Ocena pod kątem możliwej koagulopatii w przewlekłej zatokowości płucnej	
	Wskaźnik rokowniczy	
	Gdy nocna oksymetria kaže podejrzenie zaburzenia snu	
	Ocena pod kątem możliwej nieprawidłowej odpowiedzi na wysiłek, gdy nie można znaleźć innej przyczyny objawów	
	W razie choroby innych członków rodziny	
	Rzadko zalecana z uwagi na ryzyko	

^a AcT – czas akceleracji, HIV – ludzki wirus upośledzenia odporności, IVC – żyła główna dolna, LVEDP – ciśnienie późnorozkurczowe w lewej komorze, P₂ – dźwięk zamknięcia zastawki płucnej, PCWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, PEP – okres przedwyżutowy, RV – prawa komora, RVE – powiększenie prawej komory, S₃ – trzeci ton serca, SVC – żyła główna górna, TR – niedomykalność trójdzielna, TRV – prędkość fali zwrotnej niedomykalności trójdzielnej, TT – całkowity czas skurczu.

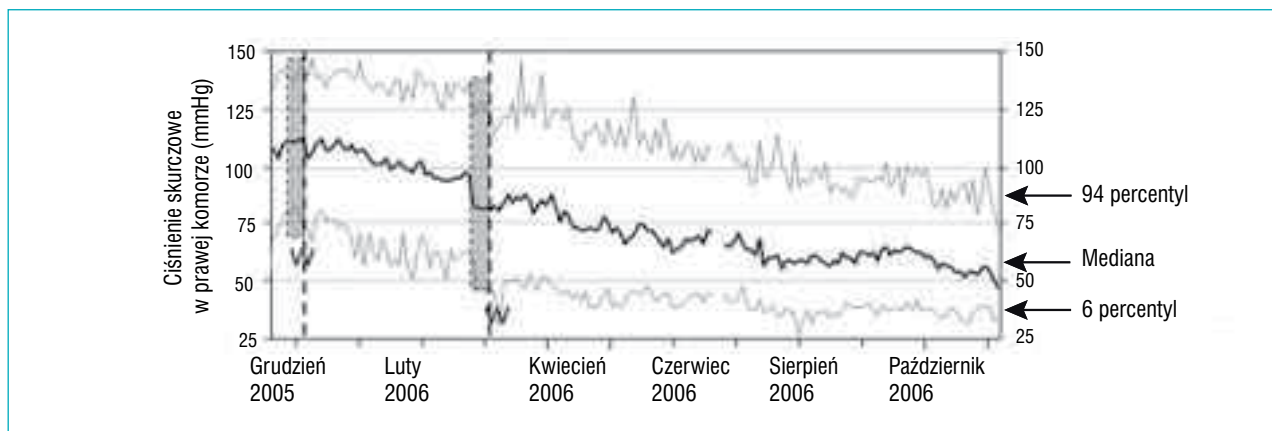


Rycina 3. Algorytm farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Ocena ryzyka u każdego pacjenta obejmuje zmienne kliniczne wymienione w tabeli pod algorytmem. U pacjentów przydzielonych do grupy najwyższego ryzyka należy wcześniej rozważyć leczenie dożylne. U osób z grupy niższego ryzyka powinno się rozważyć leczenie doustne. Pacjentów należy uważnie obserwować i co kilka miesięcy monitorować reakcję na terapię. Jeśli nie udaje się osiągnąć celów terapeutycznych, konieczne może być dołączenie drugiego leku. CCB – antagonisty kanałów wapniowych, ETRA – antagonisty receptorów dla endoteliny, PDE5 – fosfodiesteraza 5, RV – prawa komora, WHO – World Health Organization. Na podstawie „Circulation”.⁵

Inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5) zwiększają aktywność szlaku sygnałowego tlenu azotu w wyniku ograniczenia konwersji cyklicznego monofosforanu guanozyny (będącego drugim przekaźnikiem) do 5'-monofosforanu guanozyny (będącego postacią nieaktywną).

Antagoniści kanałów wapniowych

Przed pojawieniem się dostępnych dziś leków pacjentów z nadciśnieniem płucnym leczono za pomocą wielu leków rozszerzających naczynia, których skuteczność była jednak niewielka. W 1987 r. wykazano, że leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych



□ Rycina 4. Wykres ciśnienia skurczowego w prawej komorze ze stałego monitorowania w okresie 12 miesięcy ilustrujący trend zmian mediany w czasie leczenia u pacjenta z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Z „J Heart Lung Transplant”,⁶⁸ za zgodą Elsevier

istotnie wydłużały życie chorych, którzy w wyniku stosowania leków krótkodziałających, np. adenozyliny, zachowali zdolność do rozszerzania naczyń.⁵⁰ Niestety, reakcję na lek rozszerzający naczynia wykazano tylko u 17 (27%) spośród 64 pacjentów uczestniczących w badaniu.

W kolejnej retrospektywnej analizie 557 pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym wykazano, że reaktywność naczyń, definiowana jako obniżenie zarówno średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, jak i oporu naczyń płucnych o ponad 20%, jest zachowana tylko u 13% pacjentów.⁵¹ Spośród chorych wykazujących reaktywność naczyń tylko u około połowy stwierdzono długoterminowe korzyści z podawania antagonistów kanałów wapniowych. Pacjenci, u których stosowana terapia była skuteczna, lepiej reagowali na podanie krótkodziałającego leku rozszerzającego naczynia w trakcie badania inwazyjnego.

Wyniki tych badań^{50,51} sugerują, że nifedypinę, diltiazem lub amlodypinę należy stosować głównie u pacjentów, u których w czasie badania inwazyjnego dochodzi do obniżenia średniego ciśnienia w tętnicy płucnej o przynajmniej 10 mmHg, do bezwzględnej wartości nieprzekraczającej 40 mmHg, i utrzymania lub poprawy pojemności minutowej serca. Werapamil jest przeciwwskazany z uwagi na ujemne działanie inotropowe.

Analogi prostacykliny

Prostacyklina, metabolit kwasu arachidonowego, jest wytwarzana w śródbłonku, hamuje agregację płytek i jest silną substancją rozszerzającą naczynia płucne. U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym występuje jej względny niedobór z powodu redukcji ekspresji syntazy prostacykliny.

Epoprostenol jest silnym, krótkodziałającym lekiem rozszerzającym naczynia płucne, który w 1995 r. amerykańska Food and Drug Administration (FDA) zarejestrowała do leczenia pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu twardziny układowej, będących w III lub IV klasie czynnościowej World Health Organization (WHO). Epoprostenol podaje się w ciągłym wlewie do-

żylnym przez wkłucie centralne. Niestety, lek jest drogi, a jego podawanie trudne i obciążone dużym ryzykiem. Pacjent musi nosić przy sobie pompę do ciągłej infuzji leku i często zmieniać w niej wkłady. Często występują działania niepożądane zależne od dawki: rumień, bóle głowy, szczyki i mięśni kończyn dolnych, biegunka, nudności i wysypki. Do powikłań terapii należą zakażenia dostępu naczyniowego, zakrzepica żylna, małopłytkowość i wodobrzusze.

Pacjentów leczonych epoprostenolem należy zapoznać z metodami aseptyki i nauczyć przygotowywać lek. Konieczne jest też odpowiednie wsparcie ze strony kolegów lub członków rodziny, personelu specjalistycznych aptek, w których dostępny jest ten lek, oraz personelu ośrodka zajmującego się nadciśnieniem płucnym. Większość pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonych za pomocą wlewów pozajelitowych mieszka w dużej odległości od najbliższego ośrodka referencyjnego. W związku z tym muszą mieć zapewniony stały dostęp do personelu kliniki. Nagłe przerwanie wlewu epoprostenolu może spowodować ciężkie nadciśnienie płucne w mechanizmie z odbicia i zgon. Wszystkich pacjentów należy poinstruować, jak unikać takich problemów i jakie działania podjąć w razie ich wystąpienia.

Mimo ryzyka związanego z leczeniem epoprostenolem jego stosowanie w tętniczym nadciśnieniu płucnym jest skuteczne. W porównaniu z innymi lekami jego działanie w tym wskazaniu oceniano w większej liczbie badań. Epoprostenol poprawia wydolność wysiłkową, jakość życia, warunki hemodynamiczne i wydłuża przeżycie pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu chorób tkanki łącznej.⁵²⁻⁵⁵ Wykazano także jego skuteczność u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym współistniejącym z wrodzoną wadą serca, zakażeniem HIV lub nadciśnieniem wrotno-płucnym.⁵⁶⁻⁶⁰

U większości pacjentów optymalna dawka epoprostenolu wynosi 25-40 ng/kg/min. Na początku jednak stosuje się 2-6 ng/kg/min, stopniowo zwiększając dawkę przez 6-12 miesięcy. Niektórzy pacjenci wymagają innego dawkowania, zależnie od nasilenia obja-

wów lub występowania działań niepożądanych, np. rumienia, wysypek, bólu szczęki, dolegliwości odczuwanych w obrębie kończyn dolnych, luźnych stolców lub bólu głowy. Stosowanie dużych dawek może powodować uczucie zmęczenia w wyniku niewydolności serca ze wzrostem pojemności minutowej serca.⁶¹ Terapia epoprostenolem wiąże się też z ryzykiem infekcji dostępu centralnego, sepsy lub nagłego zaprzestania wlewu grożącego nadciśnieniem płucnym z odbicia i zgonem. Trzyletnie przeżycie pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym leczonych za pomocą epoprostenolu wynosi 63%.^{53,54}

Treprostynil to analog prostacykliny o dłuższym okresie półtrwania (3-4 godziny) od epoprostenolu i w przeciwieństwie do niego stabilny w temperaturze pokojowej. Te właściwości pozwalają stosować treprostynil w postaci wlewu dożylnego (zaaprobowany przez FDA w 2004 r.) lub za pomocą małego cewnika podskórnego (zaaprobowany przez FDA w 2002 r.) z użyciem pompy infuzyjnej. Obie metody terapii poprawiają wynik uzyskiwany w sześciominutowym teście marszu w grupie pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej WHO.^{62,63} Trzyletnie przeżycie chorych z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym, u których treprostynil stosuje się podskórnie w monoterapii, wynosi 71%.⁶⁴ Skuteczność leku podawanego dożylnie prawdopodobnie jest podobna jak w przypadku epoprostenolu, brakuje jednak danych z badań porównawczych.

Profil działań niepożądanych treprostynilu jest podobny jak epoprostenolu. Nasilony ból w miejscu wkłucia często wpływa na zmniejszenie dawki treprostynilu podawanego podskórnie. Może to ograniczać skuteczność leczenia, ponieważ jak wykazano, wpływ leku na wynik sześciominutowego testu marszu zależy od wielkości dawki.

Trwają badania nad opracowaniem wziewnych i doustnych postaci treprostynilu. Większość pacjentów leczonych pierwotnie epoprostenolem może zamiennie przyjmować dożylnie treprostynil. Wynik sześciominutowego testu marszu jest zachowany, treprostynil należy jednak stosować w większej dawce.⁶⁵ Prowadzone są również badania oceniające działanie doustnych i wziewnych postaci tego leku.

Iloprost to wziewny analog prostacykliny zaaprobowany przez FDA w 2004 r. Wykazano, że poprawia wydolność wysiłkową i parametry hemodynamiczne u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. W 12-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym z randomizacją wykazano, że iloprost wpływa na wydłużenie w porównaniu z placebo dystansu pokonywanego w sześciominutowym teście marszu o 36 metrów u 207 pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym, tętnicznym nadciśnieniem płucnym spowodowanym przyjmowaniem leków hamujących łąknienie lub współistniejącym z chorobą tkanki łącznej albo u chorych z nadciśnieniem płucnym i nieoperowalną przewlekłą zatorowością.⁶⁶ Terapia iloprostem powodowała długotrwałą poprawę wydolności wysiłkowej i parametrów hemodynamicznych.⁶⁷ Teoretycznie zastosowanie wziewnego leku rozszerzającego naczynia może poprawiać stosunek wentylacji do perfuzji.

Do działań niepożądanych iloprostu należą rumień, ból głowy i kaszel. Na ogólną skuteczność leku wpływa jego krótki czas działania, wymagający częstych 10-minutowych inhalacji 6 do 9 razy dziennie.

Antagoniści receptorów dla endoteliny

Endotelina 1 obkurcza naczynia płucne i stymuluje mięśnie gładkie i fibroblasty do proliferacji za pośrednictwem receptorów endoteliny typu A lub B. U pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym stężenie endoteliny 1 jest zwiększone i koreluje ze stopniem ciężkości choroby.

Bosentan to doustny lek będący antagonistą obu receptorów endoteliny. Poprawia wydolność wysiłkową, jakość życia, parametry hemodynamiczne i czas do pogorszenia się stanu pacjenta z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.^{68,69} Dwuletnie przeżycie u chorych z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym, u których bosentan stosowano w ramach terapii pierwszego rzutu, wynosi 87-89%.^{70,71} W 2001 r. FDA zaaprobowала lek do stosowania u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III lub IV klasie czynnościowej WHO. Do jego działań niepożądanych należą: rumień, obrzęki, przekrwienie błony śluzowej jamy nosowej, teratogenność, łagodna niedokrwistość i zależny od dawki wzrost aktywności aminotransferaz (u ok. 10% pacjentów). U chorych stosujących bosentan należy wykonywać badania czynności wątroby co miesiąc. Lek wchodzi w interakcje z glibenklamidem, cyklosporyną, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogen i syldenafilem.

Ambrysentan to antagonistą receptorów dla endoteliny o zwiększonym powinowactwie do receptora typu A. W 2007 r. FDA zaaprobowала lek do terapii pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Ambrysentan łagodzi objawy, zwiększa wydolność wysiłkową i poprawia parametry hemodynamiczne.⁷² Do jego działań niepożądanych należą: rumień, obrzęki, przekrwienie błony śluzowej jamy nosowej i teratogenność. Prawdopodobnie w przebiegu leczenia ambrysentanem znacznie rzadziej dochodzi do wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, mimo to u chorych stosujących ten lek należy wykonywać comiesięczne badania oceniające czynność wątroby.⁷³

Inhibitory fosfodiesterazy 5

Syldenafil, pierwotnie stosowany u chorych z zaburzeniami erekcji, jest silnym, wysoce selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy 5. Lek przynosi poprawę objawową i czynnościową u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.⁷⁴ W 2005 r. FDA zaaprobowала stosowanie sydenafilu w leczeniu tej grupy pacjentów. Do działań niepożądanych należą: bóle głowy, rumień, dyspepsja, przekrwienie błony śluzowej jamy nosowej i krwawienia z nosa. Chorzy stosujący inhibitory fosfodiesterazy 5 muszą unikać przyjmowania azotanów z uwagi na addytywne działanie leków obu grup, które może doprowadzić do ciężkiej hipotensji.

Trwają badania nad zastosowaniem innych inhibitorów fosfodiesterazy 5 (np. tadalafilu) u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Ocenia się również skuteczność sydenafilu u pa-

Tabela 3. Możliwe metody terapii tętniczego nadciśnienia płucnego^a

Zaburzenie związane z tętnicznym nadciśnieniem płucnym	Możliwa metoda leczenia
Wzrost stężenia serotoniny; zmniejszenie liczby płytek krwi Polimorfizm genu 5-HTT	Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (hamują 5-HTT)
Krążące autoprzeciwciała	Leki immunosupresyjne
Zwiększone stężenie cytokin (IL-1, IL-6) Wzrost ekspresji chemokin	Statyny
Zwiększona aktywność VEGF i receptorów	Działania antyangiogenne lub proangiogenne
Zmniejszona ekspresja kanałów Kv1.5 na komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych	Leki otwierające kanały potasowe
Zaburzenia prokoagulacyjnej i fibrynolitycznej aktywności śródbłonna	Leki przeciwzakrzepowe, antyagregacyjne
Zmniejszona ekspresja eNOS, syntazy prostacykliny	Zmodyfikowane genetycznie PAEC Długodziałające inhibitory PDE5 (tadalafil)
Rola kinazy Rho	Inhibitory kinazy Rho (fasudyl)
Udział PDGF	Inhibitory PDGF (imatynib)
Małe stężenie wazoaktywnego peptydu jelitowego	Donosowe preparaty wazoaktywnego peptydu jelitowego
Zaburzenia apoptozy	Tlenek węgla
Niedobór prostacykliny	Wziewny i doustny treprostynil, doustny beraprost

^a 5-HTT – transporter serotoniny, eNOS – śródbłonkowa syntaza tlenu azotu, IL – interleukina; Kv – potencjałozależny kanał potasowy, PAEC – komórki śródbłonna tętnic płucnych, PDE5 – fosfodiesteraza 5, PDGF – płytkopochodny czynnik wzrostu, VEGF – śródbłonkowy czynnik wzrostu

cientów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową zarówno ze współistniejącym nadciśnieniem płucnym, jak i bez tego zaburzenia.

Zalecenia farmakoterapii

W związku z pojawieniem się nowych leków decyzja o tym, kiedy i które leki stosować, stała się trudniejsza i nabrała większego znaczenia. Mimo że brakuje badań bezpośrednio porównujących dostępne leki, najbardziej doświadczeni badacze i lekarze są zgodni co do tego, że pacjentów z bardziej zaawansowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym na początku należy leczyć pozajelitowymi analogami prostacykliny, zwłaszcza jeśli współistnieje niewydolność prawej komory serca.

Rycina 3 przedstawia algorytm farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego opierający się na stopniu zaawansowania choroby.⁵ Zakłada on, że inhibitory fosfodiesterazy 5 oraz antagoniści receptorów dla endoteliny powinny być stosowane w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem choroby (tj. w II lub III klasie czynnościowej WHO) oraz u chorych, u których nie planuje się prowadzenia bardziej inwazyjnej terapii. Z kolei dożylny analogi prostacykliny należy rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z nasilonymi objawami (w IV klasie WHO) oraz u tych, u których choroba postępuje mimo prowadzenia mniej inwazyjnego leczenia.

Stosowanie iloprostu w postaci wziewnej i treprostynilu podawanego podskórnie umożliwia leczenie pacjenta za pomocą ana-

logu prostacykliny, dzięki czemu unika się ryzyka związanego z ciągłym wlewem dożylnym. Wydaje się jednak, że leki podawane wziewnie lub podskórnie są mniej skuteczne i mogą być źle tolerowane przez pacjenta.

Interwencje chirurgiczne

Nieskuteczność farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego nakazuje rozważenie możliwości leczenia chirurgicznego (tj. transplantacji płuc lub balonowej septostomii przedsionkowej). Ocenę pacjenta pod kątem kwalifikacji do transplantacji należy przeprowadzić w momencie włączenia do terapii dożylnego analogu prostacykliny. Wczesna ocena jest istotna z uwagi na długi czas oczekiwania na dawcę organu po wpisaniu pacjenta na listę oczekujących na przeszczep.

U chorych z zaawansowaną niewydolnością prawej komory, u których farmakoterapia jest nieskuteczna, natomiast saturacja pozostaje w akceptowalnym zakresie, należy rozważyć przeskórną balonową septostomię przedsionkową.^{75,76}

Kwestie problematyczne

Mimo dostępności powszechnie uznanych metod diagnostycznych dla pewnych sytuacji klinicznych aktualne zalecenia nie dostarczają jednoznacznych wytycznych. Brak jasno zdefiniowanych, opartych na dowodach naukowych zaleceń nie zmienia tego, że są pacjenci wymagający natychmiastowej opieki i w związku z tym szybkich decyzji.

Dławica piersiowa

Duszność wysiłkowa jest jednym z dominujących objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, zwykle obecnym już przy rozpoznaniu. U blisko 1/3 pacjentów w przebiegu choroby pojawiają się objawy dławicy piersiowej. Ich przyczyną może być: 1) narastające obciążenie prawej komory zwiększające zapotrzebowanie na tlen; 2) granicznie podwyższone ciśnienie skurczowe w prawej komorze zmniejszające gradient ciśnień między nasierdziowym odcinkiem prawej tętnicy wieńcowej a podwiersdziowymi obszarami mięśnia sercowego, co prowadzi do zmniejszenia przepływu wieńcowego; 3) równoległy rozwój miażdżycy tętnic wieńcowych lub 4) ucisk pnia lewej tętnicy wieńcowej przez poszerzony pień płucny.⁷⁷⁻⁸¹

Należy rozważyć każdą z tych możliwości, zwłaszcza te, w przypadku których bezpośrednia interwencja może złagodzić objawy lub zapobiec śmiertelnym powikłaniom. W leczeniu ucisku pnia lewej tętnicy wieńcowej skuteczna jest przeszkońska interwencja wieńcowa.⁸²

Omdlenie

Podobnie jak dławica omdlenie zdarza się u ok. 30% pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, częściej u dzieci niż u dorosłych. Wystąpienie omdlenia automatycznie klasyfikuje chorego do IV klasy czynnościowej WHO, co odzwierciedla negatywne znaczenie rokownicze tego objawu. Przyczyną omdlenia mogą być arytmie (w tym arytmie przedsionkowe, które u osób bez tętniczego nadciśnienia płucnego nie muszą wiązać się z tym objawem), rozkurcz naczyń systemowych⁸³ lub ekstremalne chwilowe podwyższenie ciśnienia w tętnicy płucnej, do którego może dojść przy intensywnym wysiłku fizycznym.

Znaczenie kliniczne łagodnego nadciśnienia płucnego

Jakie jest znaczenie kliniczne granicznego lub łagodnego nadciśnienia płucnego? Mimo że na nadciśnienie płucne mogą wskazywać duszność lub zmęczenie, objawy te są mało swoiste. Z drugiej strony nietypowe objawy mogą wskazywać, że wynik pomiaru ciśnienia w tętnicy płucnej jest błędny lub, jeśli jest prawidłowy, że to nie nadciśnienie płucne jest przyczyną objawów. Tak czy inaczej objawy wymagają dalszej diagnostyki. Duszność u starszego mężczyzny z czynnikami ryzyka sercowego jest raczej ekwiwalentem dławicy w przebiegu choroby wieńcowej niż objawem związanym z incydentalnym szacunkowym pomiarem echokardiograficznym wskazującym na nieco podwyższone ciśnienie skurczowe w prawej komorze.

Wartość graniczną pozwalającą rozpoznać nadciśnienie płucne (skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej [PASP – *pulmonary arterial systolic pressure*] >35 mmHg) ustalono na podstawie badań populacyjnych i konsensusu ekspertów. W przeciwieństwie do pomiarów nadciśnienia tętniczego systemowego wartości pomiarów ciśnienia w tętnicy płucnej nie oceniano w długotrwałych badaniach, które pozwoliłyby wskazać, przy jakich wartościach pogarsza się rokowanie osób, w których objawy nie występują. Co więcej, w ocenie echokardiograficznej wyższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w tętnicy płucnej stwierdza się u osób

w podeszłym wieku i otyłych,⁸⁴ co utrudnia ustalenie znaczenia klinicznego pomiarów tego ciśnienia.

Przy podejrzeniu nawet łagodnego nadciśnienia płucnego należy potwierdzić rozpoznanie, przeprowadzając badanie przedmiotowe, badanie radiologiczne klatki piersiowej (poszerzone naczynia wnęki), badanie elektrokardiograficzne (prawogram lub cechy przerostu prawej komory) i echokardiograficzne (poszerzenie jam prawego serca lub dysfunkcja prawej komory). Brak zmian w tych badaniach nie wyklucza jednak łagodnej lub wcześniejszej choroby naczyń płucnych.

U pacjentów z objawami, u których nie udaje się ustalić przyczyny nadciśnienia płucnego, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań diagnostycznych, w tym cewnikowania prawego serca pozwalającego na weryfikację i dokładne scharakteryzowanie zmian. Jeśli ciśnienie w tętnicy płucnej w spoczynku jest zbliżone do normy, zaleca się połączenie cewnikowania prawego serca z wysiłkiem fizycznym.

Wykrycie łagodnego nadciśnienia płucnego u pacjenta bez objawów i z grupy niskiego ryzyka pozwala na bardziej zachowawcze postępowanie, które obejmuje wykonanie kolejnego badania echokardiograficznego po trzech miesiącach. Jeśli w tym czasie cechy nadciśnienia płucnego nadal będą obecne, należy poszukać jego odwracalnej przyczyny. Trzeba jednak pamiętać, że w razie wykrycia łagodnego nadciśnienia płucnego bez objawów, nadciśnienia płucnego z minimalnymi lub nietypowymi objawami potwierdzonego w cewnikowaniu prawego serca nie ma obecnie żadnej metody leczenia, w przypadku której korzyści przewyższałyby ryzyko lub koszty.

Wysiłek fizyczny

Znaczenie kliniczne nadciśnienia płucnego, które pojawia się tylko w czasie wysiłku, pozostaje niejasne. Nadmierny wzrost oporu i ciśnienia w tętnicach płucnych, do którego dochodzi w czasie wysiłku, może ograniczać aktywność osób z prawidłowym ciśnieniem w tętnicy płucnej i bez objawów w spoczynku. Nie jest jasne, czy nadmierna reakcja hemodynamiczna na wysiłek fizyczny, której towarzyszą objawy bądź nie, stanowi wczesne ostrzeżenie o ryzyku trwalszego i cięższego nadciśnienia płucnego w przyszłości.

Ustalenie znaczenia klinicznego omawianego problemu utrudnia to, że nie wskazano wyraźnej granicy między prawidłową i nieprawidłową reakcją na wysiłek fizyczny u osób z nadciśnieniem płucnym. Niemniej jednak znaczne zwiększenie się ciśnienia w tętnicy płucnej w trakcie aktywności fizycznej można uznać za patologiczne. Objaw ten świadczy o niemożności przystosowania się łożyska naczyniowego płuc (zwykle zdolnego do pomieszczenia większej ilości krwi) do zwiększonego przepływu płucnego. Tradycyjnie za zgodny z definicją nadciśnienia płucnego uważano wysiłkowy wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej >30 mmHg, jednak w tej sytuacji klinicznej tętnicze nadciśnienie płucne można rozpoznać, tylko jeśli w równoczesnym pomiarze ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej pozostawało prawidłowe. W lutym 2008 r. w czasie Fourth World Symposium on PAH (ostatnie ze zorganizowanych) wyrażono zgodną opinię co do

tego, że zbyt mało wiadomo na temat wartości średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, na podstawie których można by wskazać granicę między wartościami prawidłowymi i nieprawidłowymi. W związku z tym stworzono pojęcie „tętnicze nadciśnienie płucne indukowane wysiłkiem”.

Mimo że koncepcja nadciśnienia płucnego indukowanego wysiłkiem nie została do końca sprecyzowana, w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego skuteczne wydają się rehabilitacja oddechowa i trening fizyczny. U osób otrzymujących optymalną farmakoterapię 15-tygodniowa rehabilitacja oddechowa i trening fizyczny wydłużały dystans w sześciominutowym teście marszu o średnio 111 metrów, poprawiały też inne parametry wydolności wysiłkowej i jakość życia.⁸⁵

Dokładność oceny hemodynamicznej

Jednym z kryteriów skuteczności terapii jest stopień zmian wskaźnika ciężkości choroby. W badaniach klinicznych do tego celu często wykorzystywano skorygowaną o wpływ placebo poprawę dystansu w sześciominutowym teście marszu, wynoszącą od 16 do 50 metrów. W przypadku konkretnego pacjenta nie jest jednak jasne, czy taka poprawa po trzech miesiącach leczenia świadczy o skuteczności terapii. Zależy to bowiem od następujących czynników: czy wydłużenie dystansu przekracza przypadkowe odchylenia obserwowane we wcześniejszych testach, czy zmianę dystansu towarzyszy poprawa w zakresie innych parametrów określających stopień ciężkości choroby, czy pacjent obserwuje równoległą poprawę w zakresie funkcjonowania, czy zmiana dystansu wpisuje się w dłuższy, wyraźnie korzystny trend zmian oraz czy na dystans pokonywany w sześciominutowym teście marszu mogły mieć wpływ inne czynniki niezwiązane z chorobą (np. choroby ortopedyczne). Lekarz, oceniając skuteczność terapii, musi wziąć je wszystkie pod uwagę.

Elementem monitorowania skuteczności leczenia u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym są okresowe inwazyjne lub nieinwazyjne badania hemodynamiczne. Mimo że skurczowe ciśnienie tętnicze w tętnicy płucnej oszacowane metodą nieinwazyjną ściśle koreluje z równocześnie wykonywanymi bezpośrednimi pomiarami w czasie cewnikowania,⁸⁶ różnica między tymi dwiema technikami może w konkretnym przypadku mieć zasadnicze znaczenie. Lekarz musi zatem rozważyć, w jakim stopniu leczenie może odpowiadać za zmiany w pomiarach metodą echokardiografii dopplerowskiej. Aby ocena skurczowego ciśnienia tętniczego w tętnicy płucnej w echokardiografii dopplerowskiej była wiarygodna, konieczny jest odpowiednio silny sygnał prędkości fali zwrotnej trójdzielnej i dokładna ocena ciśnienia w prawym przedsionku.

Można przyjąć, że tak oszacowana wartość skurczowego ciśnienia tętniczego w tętnicy płucnej zawiera się w „przedziale ufności” plus minus 5 mmHg. Tak więc dwa pomiary, które różnią się o nie więcej niż 10 mmHg, nie muszą świadczyć o jakichkolwiek zmianach. Co więcej, na rozpoznanie nadciśnienia płucnego może wpłynąć oszacowana wartość ciśnienia w prawym przedsionku. Wreszcie, współistniejąca stenozą zastawki płucnej sprawia, że ci-

śnienie skurczowe w prawej komorze nie jest wiarygodną metodą szacowania skurczowego ciśnienia tętniczego w tętnicy płucnej, chyba że uwzględni się gradient zastawkowy.

Mimo że cewnikowanie prawego serca uważa się za najbardziej wiarygodną metodę pozwalającą ocenić warunki hemodynamiczne w krążeniu płucnym, także w ten sposób uzyskane wyniki należy interpretować ostrożnie. Nawet w przypadku krótkookresowego stałego monitorowania ciśnienia w tętnicy płucnej za pomocą cewnika pomiary mogą wykazywać istotną zmienność mimo braku jakichkolwiek interwencji.⁸⁷ Zatem krótkie pomiary wykonywane w ramach monitorowania stanu pacjenta w odstępach kilku miesięcy lub lat wiążą się z ryzykiem nałożenia „szumu” spontanicznych zmian hemodynamicznych (a także wpływu takich czynników jak stan nawodnienia lub lęk) na zmiany wynikające z progresji choroby lub reakcji na leczenie. Na wyniki pomiarów mogą też wpływać błędy techniczne, np. niemożność potwierdzenia umiejscowienia cewnika za pomocą oceny saturacji (czego skutkiem jest nieprawidłowy pomiar ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej), opieranie się na pomiarach pojemności minutowej serca z wykorzystaniem termodylucji u osoby z niedomykalnością zastawki trójdzielnej czy przeciekiem wewnątrzsercowym lub też badanie pacjenta przewodnionego albo odwodnionego.

W związku z problemami związanymi z niedokładnością i przypadkowością pomiarów w czasie obserwacji wysunięto hipotezę, że wiarygodniejsze dane na temat trendów i zmian warunków hemodynamicznych w krążeniu płucnym, umożliwiające też precyzyjniejszą ocenę rokowania, pozwoliłoby uzyskać stałe ambulatoryjne monitorowanie parametrów hemodynamicznych. Na rycinie 4 przedstawiono przykładowy wykres ilustrujący uzyskane w ten sposób wartości ciśnienia skurczowego w prawej komorze w okresie 12 miesięcy, na podstawie których można analizować trendy średnich wartości dobowych.⁸⁸ Przed stwierdzeniem progresji choroby trzeba wziąć pod uwagę wszystkie informacje o stanie pacjenta, a nie tylko dane dotyczące parametrów hemodynamicznych, nawet jeśli uzyskano je w badaniu inwazyjnym. Informacje takie powinny obejmować m.in.: nasilenie objawów podmiotowych, zmiany w badaniu przedmiotowym, ocenę stanu funkcjonalnego, charakterystykę morfologiczną i czynności prawej komory oraz stężenie peptydu natriuretycznego typu B. Na rycinie 3 przedstawiono praktyczne wykorzystanie tych informacji.

Nadciśnienie płucne „out of proportion”

Nadciśnienie płucne często współistnieje z innymi chorobami, np. chorobami lewego serca, płuc oraz zaburzeniami snu. U takich pacjentów nadciśnienie płucne jest zwykle łagodne, a o objawach i rokowaniu decyduje choroba będąca jego przyczyną. W niektórych jednak przypadkach nadciśnienie płucne jest niewspółmierne wysokie w stosunku do choroby współistniejącej. Należy wtedy rozważyć, czy wynika ono z ekstremalnie nasilonej reakcji na czynnik wywołujący nadciśnienie płucne, czy też jest osobnym zjawiskiem.

Pojawia się pytanie, czy u takich pacjentów należałoby rozpoznać odmianę tętniczego nadciśnienia płucnego i leczyć ich tak jak

osoby z dominującymi cechami waskulopatii. Chorzy tacy często otrzymują leczenie ukierunkowane na naczynia płucne; nie ma jednak systematycznie gromadzonych danych na temat skuteczności takiego podejścia. W takich sytuacjach uzasadnione może być leczenie empiryczne, zwłaszcza gdy nie ma innej opcji postępowania. Należy przy tym zachować wyjątkową ostrożność i skrupulatnie obserwować stan pacjenta w celu oceny skuteczności terapii i monitorowania pod kątem istotnych klinicznie działań niepożądanych. Prowadzone obecnie badania rejestrowe i lekowe prawdopodobnie pozwolą wyjaśnić problemy związane z leczeniem tych chorych.

Ciąża

Ciąża wiąże się z niezwykle wysokim ryzykiem zarówno dla kobiety z tętniczym nadciśnieniem płucnym, jak i płodu. Chore powinny zapobiegać ciąży, stosując dwie metody antykoncepcyjne, lub poddać się sterylizacji. Donoszono, że u kobiet z tętniczym nadciśnieniem płucnym doustne środki antykoncepcyjne wywołują stan prozakrzepowy, nie wykazano jednak bezsprzecznie, by zwiększały ryzyko zakrzepicy, zwłaszcza jeśli pacjentka stosuje leki przeciwzakrzepowe.⁸⁹

Który lek jest najlepszy?

Dotychczas opublikowano niewiele badań porównujących poszczególne leki lub klasy leków stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Względna skuteczność leków stwierdza się w dużym stopniu na podstawie doświadczenia klinicznego, które wskazuje, że koreluje ona ze złożonością i inwazyjnością terapii. Doświadczeni lekarze stosujący epoprostenol w latach 1996-2001, gdy był on jedynym lekiem zaaprobowanym przez FDA w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, nazywają ten okres „złotym wiekiem” terapii (Stuart Rich, MD, informacja ustna). Mimo złożoności terapii, ryzyka, działań niepożądanych, a także kosztów leczenia epoprostenolem zgadzano się, że wpływał on na istotną poprawę (zarówno subiektywną, jak i obiektywną) w zakresie objawów i wydolności wysiłkowej.

Pojawienie się nowych leków, zwłaszcza doustnych, których stosowanie jest łatwiejsze zarówno dla lekarza, jak i pacjenta, sprawiło, że klinicyści musi uważnie analizować zarówno skuteczność, jak i wygodę ich stosowania. Wybór leku często musi zatem uwzględniać sytuację kliniczną i preferencje pacjenta. Zawsze jednak trzeba poinformować chorego o spodziewanej skuteczności wszystkich dostępnych metod leczenia.

Skojarzenia lekowe

U wielu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym monoterapia nie pozwala osiągnąć założonych celów terapeutycznych. Obiecującą opcją wydaje się leczenie skojarzone, ponieważ działanie każdej z trzech klas leków zaaprobowanych przez FDA do terapii tych chorych opiera się na innym mechanizmie. Zastosowanie dwóch lub więcej leków może zatem zwiększyć skuteczność terapii lub pozwolić na stosowanie mniejszych dawek, które nie wywołują działań niepożądanych.⁹⁰ Przeprowadzono niewiele badań oceniających różne skojarzenia lub sekwencyjne stosowanie leków, dysponujemy za to coraz bogatszym doświadczeniem zwią-

zanym z łączeniem dwóch lub trzech leków. W badaniu Combination of Bosentan with Epoprostenol in Pulmonary Arterial Hypertension (BREATHE-2),⁹¹ w którym wzięło udział tylko 33 pacjentów, 22 z nich losowo przydzielono do grupy terapii epoprostenolem i bosentanem, a 11 do grupy stosującej epoprostenol i placebo. Badanie to miało zbyt małą moc statystyczną, stwierdzono jednak statystycznie nieistotny trend w kierunku poprawy parametrów hemodynamicznych w grupie leczonej epoprostenolem i bosentanem. Nie stwierdzono jednak, by leczenie skojarzone wpływało na wydolność czynnościową.⁹¹

W badaniu Iloprost Inhalation Solution, Safety and Pilot Efficacy Trial in Combination with Bosentan for Evaluation in Pulmonary Arterial Hypertension (STEP)⁹² 34 pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym do terapii bosentanem dołączano iloprost, a 33 – placebo. Dodanie iloprostu wpływało na zwiększenie dystansu pokonywanego w sześciominutowym teście marszu, poprawę czynnościową i wydłużało czas do zaostrzenia choroby. W badaniu nie oceniano skutków zamiany bosentanu na iloprost.

W badaniu Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES-1)⁹³ uczestniczyło 267 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym stosujących stałą dawkę epoprostenolu, których losowo przydzielono do grup otrzymujących dodatkowo sylденаfil lub placebo. W pierwszej grupie wykazano istotną poprawę dystansu pokonywanego w sześciominutowym teście marszu po 16 tygodniach. Treprostynil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPF-1)⁹⁴ to badanie przeprowadzone z randomizacją z udziałem 235 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Oceniano w nim rezultaty dodania wziewnego treprostynilu lub placebo do leczenia bosentanem albo syldenafilem. U pacjentów stosujących bosentan lub syldenafil oraz treprostynil stwierdzono istotnie większą poprawę w sześciominutowym teście marszu niż w grupie kontrolnej. Wyniki małych, przeprowadzonych bez randomizacji badań wskazują, że dodanie syldenafilu do treprostynilu podawanego podskórnie⁹⁵ oraz skojarzenie syldenafilu i bosentanu⁹⁶ może poprawić tolerancję wysiłkową u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Trwają badania oceniające rezultaty dodania bosentanu do syldenafilu (COMPASS), tadalafilu do bosentanu (ramię badania Tadalafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension [PHIRST]) oraz iloprostu do syldenafilu (Ventavis Inhalation with Sildenafil to Improve and Optimize Pulmonary Arterial Hypertension [VISION]). W badaniu FREEDOM-C kontrolowanym placebo oceniano rezultaty dodania doustnie stosowanego treprostynilu do syldenafilu lub antagonisty receptorów dla endoteliny (albo obu leków). Nie wykazano, by lek istotnie poprawiał wynik sześciominutowego testu marszu, który stanowił pierwszorzędowy parametr oceny końcowej.⁹⁷

Ocena skuteczności terapii

Schematy leczenia mogą się zmieniać, dlatego w celu oceny skuteczności osiągania celów terapeutycznych należy uważnie monitorować pacjentów. W jednym badaniu przyjęto metodę polegającą

czą na modyfikacji terapii (zwiększanie agresywności leczenia) w razie braku poprawy w zakresie istotnych rokowniczo parametrów oceny końcowej.⁹⁸ Na początku pacjentom podawano syldenafil w skojarzeniu z bosentanem, następnie dołączano iloprost w postaci wziewnej, a na końcu iloprost podawany dożylnie i przeprowadzono przeszczepienie płuc. Dzięki tej metodzie uzyskano lepsze, niż zakładano, wyniki w zakresie długości przeżycia, konieczności przeszczepienia płuc i stosowania dożylnego analogu prostacykliny. Do oceny osiągniętych wyników wykorzystano dane dotyczące historycznej grupy kontrolnej i wzory do oceny rokowania.⁹⁸

Konieczność systematycznej oceny stanu klinicznego tych pacjentów przemawia za ich leczeniem w ośrodkach referencyjnych, w których pracuje doświadczona kadra lekarska i pielęgniarska.⁹⁴

Koszt leków i refundacja

Wysoki koszt leków stanowi trudny i demotywujący aspekt leczenia nadciśnienia płucnego. Rocznie wydatki na syldenafil wynoszą ok. 12 tys. dol., a na pozajelitowe analogi prostacykliny ponad 100 tys. dol. Choć nadciśnienie płucne jest stosunkowo rzadką chorobą w porównaniu z np. chorobą wieńcową i przewlekłą niewydolnością serca, tak duże wydatki stanowią znaczne obciążenie nie tylko dla pacjenta, ale także dla ubezpieczyciela i całego społeczeństwa. Negocjacje z ubezpieczycielem dotyczące refundacji kosztów terapii stanowią istotny element opieki nad pacjentem z nadciśnieniem płucnym.

Stosowanie syldenafilu może być dla lekarza wyjątkowo trudne. Lek zarejestrowano do stosowania w dawce 20 mg trzy razy dziennie, jednak nierzadko skuteczniejsze okazują się większe dawki. Mimo to ubezpieczyciel może uznać ich stosowanie za „leczenie poza zarejestrowanymi wskazaniami” i odmówić refundacji. Co ciekawe, większe dawki można by stosować przy niezmiennym koszcie. Jest bowiem na rynku lek stosowany nawet w dawce 100 mg trzy razy dziennie, jednak zarejestrowano go w innym wskazaniu.

Taka polityka ubezpieczeniowa prowadzi do niezręcznej sytuacji, w której mężczyźni z zaburzeniami erekcji są lepiej traktowani przez ubezpieczycieli niż młode kobiety z zagrażającym życiu tętniczym nadciśnieniem płucnym. Mimo że czasami, w konkretnych przypadkach udaje się znieść tę nierówność, nie zmienia to faktu, że taki niesprawiedliwy przepis stanowi część polityki zdrowotnej. Prowadzone są prace nad zmianą tego stanu.

Kto powinien opiekować się pacjentami z tętniczym nadciśnieniem płucnym?

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego jest równie skomplikowane jak sama choroba. Pod wieloma względami jej farmakoterapia przypomina leczenie nowotworu za pomocą chemioterapii. Ponieważ tętnicze nadciśnienie płucne może wynikać z zaburzeń angiogenezy, niektórzy badacze uważają je wręcz za proces nowotworowy. Zwykle w procesie leczenia nowotworu współdziałają zespoły specjalistów z doświadczonych ośrodków zajmujący się uważnym wyborem terapii, obserwacją pacjentów i badaniami klinicznymi. Analogicznie powinna wyglądać opieka nad pacjentami z tętniczym nadciśnieniem płucnym – w do-

świadczonych ośrodkach, w których pracuje wielospecjalistyczny zespół pielęgniarski i lekarski, można zapewnić optymalne leczenie. Kluczową kwestią jest wczesne kierowanie pacjentów tej grupy przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej do ośrodków leczenia nadciśnienia płucnego.

Kierunki badań nad nadciśnieniem płucnym

Tętnicze nadciśnienie płucne w XXI wieku

Wiedza o obrazie i przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego jest niepełna. Chorobę często rozpoznaje się z opóźnieniem. Opieka nad chorym w najlepszym razie obejmuje leczenie paliatywne, dwuznaczna pozostaje kwestia oceny i modyfikacji terapii. Wielu pacjentów z nadciśnieniem płucnym nie ma dostępu do leczenia (np. chorzy w krajach rozwijających się, u których choroba jest wynikiem schistosomiozy). Podejmowane są wysiłki zmierzające do pokonania tych problemów.

Warunkiem właściwego rozpoznania jest to, by zarówno lekarz, jak i pacjent brali pod uwagę nadciśnienie płucne jako przyczynę obserwowanych objawów. Na badania nad nadciśnieniem płucnym przeznaczono istotne środki. Kluczową rolę odgrywa dziś Pulmonary Hypertension Association – utworzone z inicjatywy pacjentów stowarzyszenie, które gromadzi naukowców, lekarzy, pacjentów, firmy farmaceutyczne i apteki specjalistyczne. Zajmuje się ono organizowaniem programów edukacyjnych, finansowaniem badań naukowych, tworzeniem grup wsparcia, stron internetowych i organizowaniem konferencji w celu poszerzenia wiedzy na temat tej choroby. W ostatnich 10 latach nadciśnieniu płucnemu poświęca się coraz więcej uwagi na międzynarodowych konferencjach medycznych, np. American Thoracic Society's International Conference oraz American College of Chest Physicians' CHEST Conference, a także na spotkaniach naukowych, np. American Thoracic Society's Grover Conference.

Wraz z docieraniem informacji do internistów, pulmonologów, kardiologów i reumatologów coraz wyraźniej widać, że rozpoznanie choroby jest zadaniem lekarzy tych specjalności, natomiast leczenie i obserwacja powinny być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach terapii nadciśnienia płucnego. Są one najlepiej przygotowane, by móc skutecznie zajmować się złożonymi problemami logistycznymi i klinicznymi związanymi z długoterminową opieką nad pacjentami z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Podobnie jest w przypadku terapii pacjentów z zagrażającym życiu nowotworem.

Wybór najlepszego i najwłaściwszego pod względem klinicznym sposobu prowadzenia długotrwałej opieki medycznej nad pacjentami z tętniczym nadciśnieniem płucnym stanowi ważną kwestię. Skuteczność leczenia i progresję choroby ocenia się głównie na podstawie parametrów opisujących nasilenie objawów i wydolność wysiłkową. Ocena parametrów hemodynamicznych, mimo że kluczowa dla poznania patofizjologii i ustalenia rozpoznania, nie musi być skorelowana z objawami ani rokowaniem. Częściowo może to wynikać z niepewnej oceny uzyskanej w badaniach wykonywanych metodą nieinwazyjną (m.in. w echokardiografii) lub rzadkiego wykonywania badań inwazyjnych (np. cewnikowania prawego serca).

Trwają badania nad pełniejszym zrozumieniem hemodynamiki nadciśnienia płucnego. Być może naszą wiedzę na temat naturalnego przebiegu nadciśnienia płucnego i reakcji na leczenie poszerzy zastosowanie wszczepialnych urządzeń monitorujących parametry hemodynamiczne.⁸⁸ Integracja informacji o czynności prawej komory i związkach parametrów komorowych i tętniczych z dużym prawdopodobieństwem uściśli naszą wiedzę na temat korelacji parametrów hemodynamicznych z sytuacją kliniczną i rozwojem nadciśnienia płucnego.⁹⁹

Pojawienie się wielu opcji terapeutycznych sprawiło, że nie wiadomo, która metoda leczenia jest najskuteczniejsza w poszczególnych grupach pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, tzn. u chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, tętniczym nadciśnieniem płucnym współistniejącym z innymi chorobami lub przebiegającym z podwyższonym ciśnieniem w żyłach płucnych. Tworzone są duże rejestry chorych pozwalające badać zarówno charakterystykę demograficzną tych pacjentów, jak i skuteczność różnych form skojarzonej farmakoterapii.^{100,101}

Wszystkie te wysiłki mogą istotnie poszerzyć naszą wiedzę na temat tętniczego nadciśnienia płucnego w ciągu kolejnych kilku lat.

Leczenie ukierunkowane na inne mechanizmy patobiologiczne

Obecnie leczenie jest nakierowane na trzy znane mechanizmy patobiologiczne uczestniczące w rozwoju nadciśnienia płucnego

Piśmiennictwo:

1. Humbert M. Update in pulmonary arterial hypertension 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(6):574-579.
2. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 8;52(2):169]. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(16):1527-1538.
3. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28(1):1-22.
4. Rabinovitch M. Pathobiology of pulmonary hypertension. *Annu Rev Pathol* 2007;2:369-399.
5. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;114(13):1417-1431.
6. Newman JH, Fanburg BL, Archer SL, et al. Pulmonary arterial hypertension: future directions: report of a National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases Workshop. *Circulation* 2004;109(24):2947-2952.
7. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 suppl):78S-92S.
8. 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(suppl 1):14S-34S.
9. Galić 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(24):2243-2278.
10. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(suppl 1):35S-62S.
11. Voelkel NF, Cool C. Pathology of pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004;22(3):343-351.
12. McLoughlin P, Hyvelin JM, Howell K. Pulmonary hypertension [letter]. *N Engl J Med* 2005;352(4):418-419.
13. Newman JH. Pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Nov;172(9):1072-1077. Epub 2005 Jun 30.
14. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131(6):1917-1928.
15. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107(2):216-223.
16. Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, et al; International PPH Consortium. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- receptor, cause familial primary pulmonary hypertension [letter]. *Nat Genet* 2000;26(1):81-84.
17. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000 Sep;67(3):737-744. Epub 2000 Jul 20.

(ryc. 1). Wiadomo jednak, że nie są to wszystkie patomechanizmy, co może mieć znaczenie dla opracowania w przyszłości nowych metod terapii. Nad wieloma z nich są prowadzone intensywne badania, rozważa się także badania kliniczne ukierunkowane na ich modyfikację (tab. 3).

Wnioski

W ostatnich 10 latach zmieniło się pojmowanie tętniczego nadciśnienia płucnego. Nie uważa się go już za rzadką, nieuleczalną, śmiertelną chorobę, tylko za sporadycznie występujący zespół, który stwierdza się w wielu sytuacjach klinicznych. Skuteczne leczenie redukuje jego objawy i wydłuża życie pacjenta. Wciąż pojawiają się nowe informacje na temat mechanizmu, obrazu klinicznego i naturalnego przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz możliwości terapii. Kluczową kwestią jest wczesne rozpoznanie i szybka ocena w przypadku podejrzenia choroby, wdrożenie skutecznego leczenia i stosowanie protokołów badań klinicznych w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Adres do korespondencji: Michael D. McGoon, MD, Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA. E-mail: mmcgoon@mayo.edu.

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

18. Newman JH, Trembath RC, Morse JA, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12, suppl S):33S-39S.
19. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA III, Newman JH. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(1):93-97.
20. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345(5):325-334.
21. Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia [published correction appears in *J Med Genet* 2004;41(7):576]. *J Med Genet* 2003;40(12):865-871.
22. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Hyperplasia of pulmonary artery smooth muscle cells is causally related to overexpression of the serotonin transporter in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002;121(3)(suppl):97S-98S.
23. Marcos E, Fadel E, Sanchez O, et al. Serotonin-induced smooth muscle hyperplasia in various forms of human pulmonary hypertension. *Circ Res* 2004 May 14;94(9):1263-1270. Epub 2004 Apr 1.
24. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108(8):1141-1150.
25. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327(2):70-75.
26. Cacoub P, Dorent R, Maistre G, et al. Endothelin-1 in primary pulmonary hypertension and the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 1993;71(5):448-450.
27. Langleben D, Dupuis J, Hirsch A, et al. Pulmonary endothelin-1 clearance in human pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;128(6)(suppl):622S.
28. Giald A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328(24):1732-1739.
29. Giald A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333(4):214-221.
30. Demonchaux EAG, Higenbottam TW, Kiely DG, et al. Decreased whole body endogenous nitric oxide production in patients with primary pulmonary hypertension. *J Vasc Res* 2005 Mar-Apr;42(2):133-136. Epub 2005 Jan 21.
31. Hervé P, Launay JM, Scrobohaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995;99(3):249-254.

32. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, et al. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998;98(14):1400-1406.
33. Weir EK, Reeve HL, Huang JM, et al. Anorexic agents aminorex, fenfluramine, and dexfenfluramine inhibit potassium current in rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1996;94(9):2216-2220.
34. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003;22(2):358-363.
35. Tuder RM, Groves BM, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994;144(2):275-285.
36. Altman R, Scazzola A, Rouvier J, et al. Coagulation and fibrinolytic parameters in patients with pulmonary hypertension. *Clin Cardiol* 1996;19(7):549-554.
37. Hassell KL. Altered hemostasis in pulmonary hypertension. *Blood Coag Fibrinolysis* 1998;9(2):107-117.
38. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12(6):1446-1449.
39. Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, Kressin DC, Marlar RA. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1996;110(3):710-717.
40. Simonneau G, Galic N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12, suppl S):5S-12S.
41. Barst RJ, McGoon MD, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12)(suppl S):40S-47S.
42. Weir EK, Obrezchikova M, Hong Z. Fenfluramine: riddle or Rosetta stone [editorial]? *Eur Respir J* 2008;31(2):232-235.
43. Souza R, Humbert M, Sztymf B, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases [published correction appears in *Eur Respir J* 2008;31(4):912]. *Eur Respir J* 2008 Feb;31(2):343-348. Epub 2007 Oct 24.
44. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al; International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;335(9):609-616.
45. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 2006;130(6):1657-1663.
46. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70(4):580-587.
47. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327(2):76-81.
48. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130(2):545-552.
49. Bjornsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60(1):16-25.
50. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987;76(1):135-141.
51. Sitbon O, Humbert M, Jads X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005 Jun 14;111(23):3105-3111. Epub 2005 Jun 6.
52. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al; Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostanol) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334(5):296-301.
53. 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(4):780-788.
54. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106(12):1477-1482.
55. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* 2000;132(6):425-434.
56. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostanol) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1846-1850.
57. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Feb 15;167(4):580-586. Epub 2002 Nov 21.
58. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997;63(4):604-606.
59. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Hess DM, Rich S. Compassionate use of continuous prostanol in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999;130(9):740-743.
60. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99(14):1858-1865.
61. Rich S, McLaughlin VV. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(4):1184-1187.
62. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al; Treprostinil Study Group. 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(6):800-804.
63. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Safety and efficacy of intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label 12-week trial. *Chest* 2006;129(3):683-688.
64. Barst RJ, Galie N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006;28(6):1195-1203. Epub 2006 Aug 9.
65. 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 Dec 15;172(12):1586-1589. Epub 2005 Sep 8.
66. Olschewski H, Simonneau G, Galic N, et al; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347(5):322-329.
67. Hoepfer MM, Schwarze M, Eherding S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342(25):1866-1870.
68. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358(9288):1119-1123.
69. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension [published correction appears in *N Engl J Med* 2002;346(16):1258]. *N Engl J Med* 2002;346(12):896-903.
70. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension [published correction appears in *Eur Respir J* 2005;25(5):942]. *Eur Respir J* 2005;25(2):244-249.
71. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jads X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27(5):589-595. Epub 2006 Jan 23.
72. Galic N, Badesch DB, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):529-535.
73. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities [published online ahead of print September 23, 2008]. *Chest* doi:10.1378/chest.08-1028. <http://chestjournal.org/cgi/content/abstract/chest.08-1028v1>. Accessed December 8, 2008.
74. Galic N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension [published correction appears in *N Engl J Med* 2006;354(22):2400-2401]. *N Engl J Med* 2005;353(20):2148-2157.
75. Reichenberger F, Pepke-Zaba J, McNeil K, Parameshwar J, Shapiro LM. Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2003;58(9):797-800.
76. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(2):297-304.
77. Bordenman D, Fleischmann D, Prokop M, Klepetko W, Lang IM. Left main coronary artery compression by the pulmonary trunk in pulmonary hypertension. *Circulation* 2002;105(2):265.
78. Dodd JD, Maree A, Palacios I, et al. Left main coronary artery compression syndrome: evaluation with 64-slice cardiac multidetector computed tomography. *Circulation* 2007;115(1):e7-e8.
79. Kawut SM, Silvestry FE, Ferrari VA, et al. Extrinsic compression of the left main coronary artery by the pulmonary artery in patients with longstanding pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999;83(6):984-986.
80. Lindsey JB, Brilakis ES, Banerjee S. Acute coronary syndrome due to extrinsic compression of the left main coronary artery in a patient with severe pulmonary hypertension: successful treatment with percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med* 2008;9(1):47-51.
81. Mesquita SM, Castro CR, Ikari NM, Oliveira SA, Lopes AA. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med* 2004;116(6):369-374.
82. Rich S, McLaughlin VV, O'Neill W. Stenting to reverse left ventricular ischemia due to left main coronary artery compression in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120(4):1412-1415.
83. Mikhail GW, Gibbs JSR, Yacoub MH. Pulmonary and systemic arterial pressure changes during syncope in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104(11):1326-1327.
84. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weymann AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104(23):2797-2802.
85. Merelles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006 Oct;114(14):1482-1489. Epub 2006 Sep 18.
86. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(4):750-756.

87. Rich S, D'Alonzo GE, Dantzker DR, Levy PS. Magnitude and implications of spontaneous hemodynamic variability in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1985;55(1):159-163.
88. Frantz RP, Benza RL, Kjellström B, et al. Continuous hemodynamic monitoring in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2008 Jul;27(7):780-788. Epub 2008 Jun 2.
89. Parambil JG, McGoan MD. Pregnancy and pulmonary hypertension. In: Oakley C, Warnes CA, eds. *Heart Disease in Pregnancy*. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2007:59-78.
90. O'Callaghan DS, Gaine SP. Combination therapy and new types of agents for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28(1):169-185.
91. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24(3):353-359.
92. 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 Dec;174(11):1257-1263. Epub 2006 Aug 31.
93. Simonneau G, Rubin LJ, Galic N et al; PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149(8):521-530.
94. United Therapeutics. TRIUMPH-1 trial of Viveta in pulmonary arterial hypertension meets primary endpoint. November 1, 2007. <http://ir.unither.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=272478>. Accessed January 12, 2009.
95. Gombert-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, Rich S. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005 Nov 1;96(9):1334-1336. Epub 2005 Sep 16.
96. Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24(6):1007-1010.
97. Medical News Today. FREEDOM-C trial of oral treprostinil in pulmonary arterial hypertension fails to meet primary endpoint. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/129702.php>. Accessed January 12, 2009.
98. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26(5):858-863.
99. Voelkel NF, Quaipe RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation* 2006;114(17):1883-1891.
100. McGoan MD, Krichman A, Farber HW, et al. Design of the REVEAL Registry for US patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2008;83(8):923-931.
101. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 May 1;173(9):1023-1030. Epub 2006 Feb 2.



Komentarz:

doc. dr hab. Anna Fijałkowska,
Klinika Chorób Wewnętrznych
Klatki Piersiowej, Instytut
Gruźlicy i Chorób Płuc,
Warszawa

Nadciśnienie płucne (PH) definiuje się jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg w spoczynku, oznaczone podczas cewnikowania prawego serca (RHC).¹ Nie jest to jednorodna jednostka kliniczna ani patologiczna. Najczęściej wiąże się z chorobami lewego serca, rzadziej z chorobami płuc i hipoksją. Nieco ponad 4% przypadków nadciśnienia płucnego to tętnicze nadciśnienie płucne (PAH), które w ostatnich latach jest przedmiotem dużego zainteresowania. Prezentowane opracowanie omawia genetykę i patogenezę oraz problem diagnostyki i leczenia przede wszystkim właśnie tętniczey postaci nadciśnienia płucnego, czyli przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego.

Już po opublikowaniu tego artykułu ukazały się ważne dokumenty dotyczące nadciśnienia płucnego – w czerwcu 2009 r. ustalenia 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, które odbyło się w Dana Point,² a we wrześniu 2009 nowe wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego European Society of Cardiology (ESC) zaakceptowane przez European Respiratory Society (ERS).¹ Chociaż większość informacji zawartych w opracowaniu McGoona i Kane'a jest zbieżna z tymi dokumentami, należy podkreślić istniejącą odrębność, zwłaszcza z wytycznymi ESC. Obejmują one niewielkie zmiany w klasyfikacji, zgodne z ustaleniami z Dana

Point.³ Komentarza wymagają natomiast kryteria echokardiograficzne rozpoznawania nadciśnienia płucnego. Eksperti ESC na podstawie wyników kilku obserwacji zasugerowali, aby granicą, powyżej której ustala się podejrzenie nadciśnienia płucnego, była maksymalna prędkość fali zwrotnej trójdzielnej (TRV) 3,4 m/s, a szacowana na jej podstawie wysokość skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (PA) 50 mmHg. Przy wartościach TRV $\leq 2,8$ m/s i skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej ≤ 36 mmHg oraz braku innych odchyłeń sugerujących nadciśnienie płucne rozpoznanie tej choroby jest mało prawdopodobne. W przypadku wartości pośrednich należy zanalizować inne objawy. W wytycznych ESC zakwestionowano ponadto przydatność kliniczną wysiłkowej echokardiografii dopplerowskiej w rozpoznawaniu nadciśnienia płucnego z powodu braku danych prospektywnych. Potwierdzenie rozpoznania tej choroby zawsze wymaga wykonania inwazyjnych pomiarów średniego ciśnienia w tętnicy płucnej podczas cewnikowania prawego serca.¹

Ogólną współcześnie obowiązującą zasadą leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego jest „terapia zorientowana na cel”. Celem powinno być uzyskanie stabilnego, zadowalającego stanu pacjenta, czyli wg McGoona i Kane'a utrzymanie „determinantów ryzyka” na niskim poziomie czy według wytycznych ESC wskaźników prognostycznych na poziomie zapewniającym lepsze rokowanie. Wśród parametrów oceniających skuteczność terapii III klasa czynnościowa WHO, podobnie jak IV, traktowana jest przez ekspertów ESC jako gorzej rokująca, czyli wysokiego ryzyka. Uwzględniają oni ponadto wyniki spirometrycznej próby wysiłkowej.¹ Na uwagę zasługuje włączenie pomiarów stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP) lub N-końcowego fragmentu propeptydu BNP (NT-proBNP) do monitorowania skuteczności terapii tętniczego nadciśnienia płucnego.

Autorzy artykułu podkreślają, że obecnie nie ma metody, dzięki której możliwe byłoby wyleczenie tętniczego nadciśnienia płucnego. W marcu 2009 r. opublikowano jednak bardzo

korzystne wyniki metaanalizy obejmującej 23 próby kliniczne przeprowadzone z randomizacją (dotyczyły leków szeroko omówionych w prezentowanym opracowaniu), w których wzięto udział blisko 3200 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Średni czas obserwacji wyniósł 14,3 tygodnia. Już po tak krótkim okresie redukcja śmiertelności wśród osób leczonych aktywnymi substancjami została oszacowana na 43%, $p=0,023$. Nie stwierdzono przy tym tzw. efektu klasy, czyli nie wykazano przewagi żadnej z trzech grup badanych leków: analogów prostacykliny, antagonistów receptorów dla endoteliny ani inhibitorów 5-fofosfodiesterazy.⁴

W komentowanym artykule pominięto problem przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia tętniczego (CTEPH). Jest to jedyna postać nadciśnienia tętniczego płucnego przedwłośniczkowego, którą można wyleczyć, jeśli skrzepliny w tętnicy płucnej są zlokalizowane na tyle proksymalnie, aby można było je chirurgicznie usunąć.

Dla lekarza praktyka ważne są także informacje o możliwościach diagnostyki i leczenia nadciśnienia płucnego w Polsce. Jeśli po uwzględnieniu opisanych wyżej wskazówek ESC ustala się podejrzenie nadciśnienia płucnego, należy dążyć do wykrycia jego przyczyny. Przy podejrzeniu tętniczego nadciśnienia płucnego lub przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego pacjent powinien zostać skierowany do ośrodka specjalistycznego. Włączenie do leczenia antagonistów kanałów wapniowych jest możliwe tylko u chorych z zachowaną reakcją wazodylatacyjną naczyń płucnych sprawdzaną w trakcie cewnikowania prawego serca. Tętnicze nadciśnienie płucne uważa się za tzw. chorobę sierocą i jego farmakoterapia związana jest z bardzo wysokimi kosztami. W Polsce od 2008 r. pacjenci z tą chorobą mogą otrzymywać leki działające na naczynia płucne finansowane w ramach Programu Terapeutycznego NFZ. Teoretycznie w każdym województwie powinien istnieć ośrodek kwalifikujący i leczący chorych na tętnicze nadciśnienie płucne. Leki są refundowane dla pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej WHO. W leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów w III klasie czynnościowej dopuszczane jest stosowanie jedynie sildenafilu. Do leczenia drugiego rzutu kwalifikuje się pacjentów spełniających określone w Programie kryteria pogorszenia kliniczne, biochemiczne i hemodynamiczne. W tym przypadku możliwa jest terapia skojarzona sildenafilem i wziewnym iloprostem lub mono-

terapia podskórnym analogiem prostacykliny treprostynilem, bosentanem lub iloprostem. U pacjentów w IV klasie czynnościowej WHO od początku można wdrożyć terapię drugiego rzutu. Dla chorych z zespołem Eisenmengera w terapii pierwszego rzutu dopuszczony jest jedynie bosentan.⁵ Stworzenie Programu Terapeutycznego NFZ leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego niewątpliwie umożliwiło dostęp do nowoczesnych form farmakoterapii. Niemniej jednak bardzo pożądana byłaby możliwość wdrożenia terapii już u chorych w II klasie czynnościowej WHO, a także wykorzystania innych leków zarejestrowanych w Unii Europejskiej do leczenia tej choroby oraz powszechniejsze stosowanie terapii skojarzonej. Jak wynika z relacji autorów omawianego opracowania, kłopoty z finansowaniem leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego występują nie tylko w Polsce.

W codziennej praktyce klinicznej wiele wątpliwości budzi też możliwość wykorzystania w terapii nadciśnienia płucnego wywołanego chorobami lewego serca (żylnego PH) leków działających na naczynia płucne. Obecnie jednak z powodu braku jednoznacznych wyników randomizowanych badań klinicznych nie zaleca się stosowania takich preparatów w terapii żylnego nadciśnienia płucnego. Podobne uwagi dotyczą nadciśnienia płucnego związanego z chorobami płuc i hipoksją.¹

Autorzy podkreślają rolę amerykańskiej koalicji stworzonej przez pacjentów z nadciśnieniem płucnym. Od ubiegłego roku działa również polskie Stowarzyszenie Osób z Nadciśnieniem Płucnym i Ich Przyjaciół. McGoan i Kane zaznaczają również znaczenie rejestrów – polski „Rejestr tętniczego i zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego” jest prowadzony w ramach programu POLKARD od 2007 r., a jego wstępne wyniki zostaną wkrótce opublikowane.

Piśmiennictwo:

- Galie N, Hoeper 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 Heart J* 2009;30:2493-537.
- Humbert M, McLaughlin VV. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S1-S2.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-S54.
- Galie 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.
- Załącznik nr 18 do Zarządzenia Nr 41/2009 Prezesa NFZ z dnia 15 września 2009.