

Stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Stephen L. Archer, MD, Evangelos D. Michelakis, MD

Section of Cardiology, Department of Medicine,
University of Chicago, Chicago, Illinois, Stany Zjednoczone (S.L.A.);
oraz Division of Cardiology, Department of Medicine,
University of Alberta, Edmonton, Alberta, Kanada (E.D.M.).

Adres do korespondencji:

dr Archer, University of Chicago, 5841 S. Maryland Ave. (MC6080),
Chicago, IL 60637, USA, e-mail: sarcher@medicine.bsd.uchicago.edu

N Engl J Med 2009, 361: 1864-1871

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (4): 22-30

Niniejszy artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku, obejmującego również zalecenie terapeutyczne. Następnie omówiono problem kliniczny oraz mechanizmy korzyści z proponowanego leczenia. Dokonano przeglądu głównych badań klinicznych, klinicznego zastosowania tego leczenia oraz potencjalnych działań niepożądanych. Przedstawiono formalne zalecenia dotyczące omawianego problemu, jeżeli takie istnieją. Na koniec artykułu autorzy zaprezentowali własne zalecenia kliniczne.

46-letnia kobieta zgłosiła się z powodu narastającej duszności wysiłkowej i nawracających omdleń podczas wysiłku fizycznego. Ciśnienie w żyłach szyjnych wynosiło 16 cm H₂O i u pacjentki stwierdzono umiarkowane nasilone obrzęki obwodowe. Osłuchiwanie ujawniło wzmożoną składową płucną drugiego tonu serca oraz dość cichy (stopień 2/6 w skali Levine'a), holosystoliczny szmer niedomykalności trójdzielnej. Echokardiografia wykazała umiarkowane powiększenie prawej komory i prawego przedsionka, dysfunkcję skurczową prawej komory oraz oszacowane ciśnienie skurczowe w prawej komorze 100 mm Hg. Podczas cewnikowania serca stwierdzono średnie ciśnienie w prawym przedsionku 13 mm Hg, ciśnienie w tętnicy płucnej 80/40 mm Hg (średnie ciśnienie 58 mm Hg), średnie ciśnienie zaklinowania w płucnych naczyniach włosowatych 10 mm Hg oraz rzut serca 5 l/min. W dalszych badaniach dodatkowych przeprowadzonych w celu wykrycia przyczyn wtórnego nadciśnienia płucnego lub stanów współistniejących nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości i u pacjentki postawiono rozpoznanie idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego. Ciśnienie w tętnicy płucnej nie zmniejszyło się w odpowiedzi na wziewne podanie tlenu azotu. Zalecono leczenie sildenafilem.

Problem kliniczny

Tętnicze nadciśnienie płucne, chorobę naczyń płucnych, rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia zwiększonego średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (>25 mm Hg

w spoczynku lub 30 mm Hg podczas wysiłku fizycznego), gdy ciśnienie zaklinowania w płucnych naczyniach włosowatych wynosi mniej niż 15 mm Hg. Rozpoznanie to wymaga również wykluczenia wtórnego nadciśnienia płucnego z powodu choroby płuc, hipoksji, choroby za-

krzepowo-zatorowej, choroby mięśnia lewej komory lub wady zastawkowej serca [1]. Tętnicze nadciśnienie płucne występuje rzadko w postaci idiopatycznej (10% z tych przypadków ma charakter dziedziczny), natomiast częściej wiąże się z innymi stanami, takimi jak choroby tkanki łącznej, wrodzone wady serca, nadciśnienie wrotne (portopulmonary disease), zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) [1] lub stosowanie leków hamujących łaknienie (tabela w dodatku uzupełniającym dostępnym razem z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie internetowej NEJM.org). W celu klasyfikowania objawów klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem płucnym WHO zaadaptowała klasyfikację czynnościową New York Heart Association (tabela).

Mimo iż idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne występuje rzadko, nadciśnienie płucne towarzyszące innym stanom jest wykrywane coraz częściej, zwłaszcza w związku z rozpowszechnieniem echokardiografii. W ogólnokrajowych bazach danych we Francji [3] i Szkocji [4] stwierdzono, że zapadalność wynosi odpowiednio 2,4 oraz 7,1-7,6 przypadku na milion osób rocznie, a częstość występowania wynosi odpowiednio 15 oraz 26-52 przypadki na milion. Można oczekiwać dalszego wzrostu częstości występowania tętniczego nadciśnienia płucnego, jeśli uwzględni się przypadki spowodowane schistosomatozą (jest to prawdopodobnie częsta przyczyna nadciśnienia płucnego na świecie [5]) i hemoglobinopatiami oraz poprawy wczesniej rozpoznawalności tej choroby. Rokowanie u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym poprawiło się w ostatnich latach: roczna przeżywalność wynosi obecnie w przybliżeniu 85% [6], w porównaniu z ok. 68% w latach 80. XX wieku [7].

Patofizjologia i wyniki leczenia

Przyczyna tętniczego nadciśnienia płucnego jest niejasna, ale wczesną cechą choroby jest dysfunkcja śródbłonka w tętnicy płucnej [8]. Mechanizm podwójnego uderzenia (double hit) może tłumaczyć rozwój tętniczego nadciśnienia płucnego, czyli interakcji nieprawidłowości genetycznych, takich jak mutacje typu utraty funkcji w genie dla receptora białka morfogenetycznego kości typu 2 (BMPR2), z czynnikami środowiskowymi, takimi jak leki, wirusy lub toksyny [9,10]. Dysfunkcja śródbłonka wiąże się ze skurczem naczyń spowodowanym nierównowagą między śródbłonkowymi czynnikami naczyniorozkurczowymi (np. tlenek azotu i prostacyklina) a naczynioskurczowymi (np. endotelina 1 i tromboksan). W miarę postępu nadciśnienia płucnego dochodzi do przebudowy naczyń, która charakteryzuje się proliferacją oraz hamowaniem apoptozy komórek w obrębie ściany naczyniowej (komórki mięśni gładkich, fibroblasty oraz komórki śródbłonka) i pod tym względem przypomina rozrost nowotworowy [10-12]. Klony komórek śródbłonka proliferują, tworząc sieci, które są charakterystyczną dla tego stanu zmianą histopatologiczną, natomiast proliferacja komórek mięśni gładkich i miofibroblastów prowadzi do przerostu błony środkowej i rozrostu przydanki [10-13]. Uszkodzenie macierzy poza-

TABELA Klasyfikacja czynnościowa tętniczego nadciśnienia płucnego według WHO*

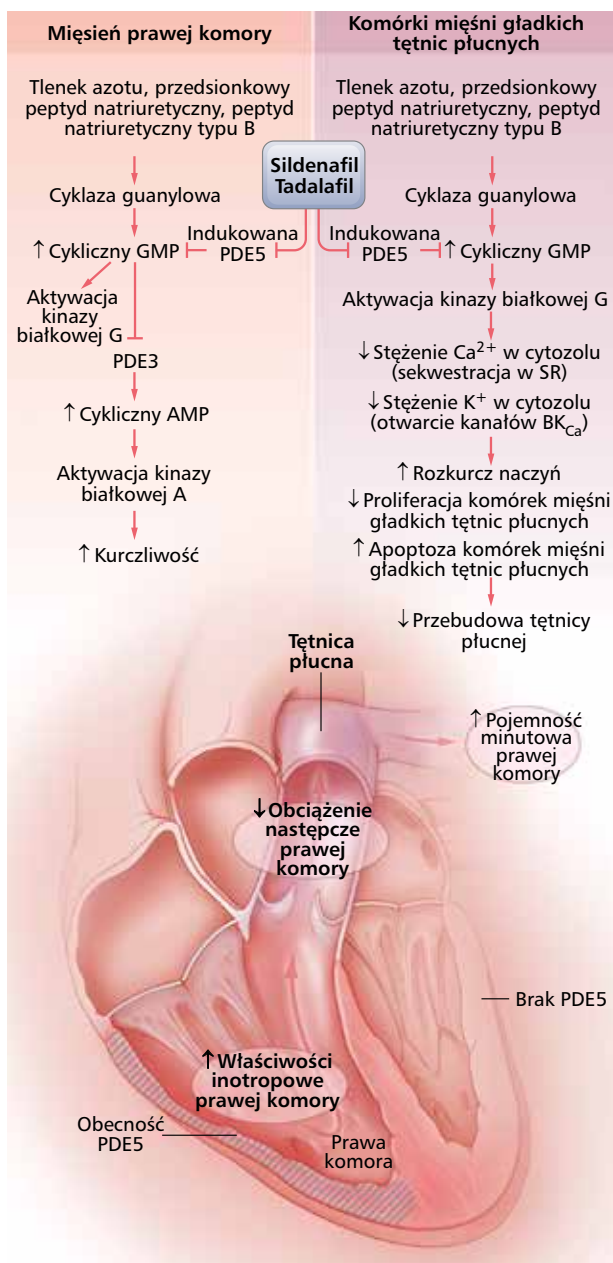
Klasa	Opis
I	Bez ograniczeń zwykłej aktywności fizycznej – zwykła aktywność fizyczna nie nasila duszności, zmęczenia, nie wywołuje bólu w klatce piersiowej ani zasłabnięć.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dyskomfortu w spoczynku, ale zwykła aktywność fizyczna nasila duszność, zmęczenie, powoduje ból w klatce piersiowej lub zasłabnięcia.
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dyskomfortu w spoczynku, ale minimalna zwykła aktywność fizyczna nasila duszność, zmęczenie, powoduje ból w klatce piersiowej lub zasłabnięcia.
IV	Niemożliwość podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej, mogą występować objawy prawokomorowej niewydolności serca – w spoczynku może występować duszność i/lub zmęczenie, a objawy są nasilane przez niemal każdą aktywność fizyczną.

*Opisy klas zaczerpnięto z pracy, którą opublikowali McLaughlin i McGoon [2].

komórkowej spowodowane aktywacją elastazy, naciek z komórek zapalnych oraz zakrzepica in situ zmniejszają pole przekroju poprzecznego małych tętnic płucnych oraz zwiększają sztywność dużych tętnic płucnych [1,10], co zwiększa obciążenie następcze prawej komory i prowadzi do prawokomorowej niewydolności serca [1,10].

Dwie ważne cechy patologiczne tętniczego nadciśnienia płucnego (ryc. 1) to zmniejszenie wytwarzania tlenku azotu w śródbłonku [14] oraz zwiększenie ekspresji i aktywności fosfodiesterazy typu 5 w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych [15-17] i mięśni sercowym prawej komory [18]. Tlenek azotu aktywuje rozpuszczalną cyklazę guanylową, stymulując syntezę cyklicznego monofosforanu guanozyny, natomiast fosfodiesteraza typu 5 hydrolizuje cykliczny monofosforan guanozyny. Zarówno zmniejszenie wytwarzania tlenku azotu, jak i wzrost aktywności fosfodiesterazy typu 5 prowadzi do zmniejszenia stężenia cyklicznego monofosforanu guanozyny, a to z kolei zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia [19] i potasu [20], sprzyjając skurczowi naczyń, proliferacji komórek mięśni gładkich oraz oporności na apoptozę [10,17,21].

Cele leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego obejmują sprzyjanie rozkurczowi naczyń, hamowanie proliferacji komórek oraz wywołanie apoptozy w obrębie ścian tętnic płucnych. Ponadto, ponieważ tętnicze nadciśnienie płucne wiąże się z prawokomorową niewydolnością serca, innym celem leczenia, podobnie jak u pacjentów z niewydolnością lewej komory, jest zwiększenie pojemności minutowej poprzez zmniejszenie obciążenia następczego (czyli oporu naczyń płucnych) oraz działanie inotropowe na mięsień prawej komory. Połączenie stosunkowo stałego płucnego oporu naczyniowego i prawidłowego systemowe-



RYCINA 1 Mechanizm działania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w tętnicznym nadciśnieniu płucnym.

Łączny wpływ inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 na zarówno prawą komorę, jak i tętnice płucne (tj. poprawa właściwości inotropowych prawej komory i zmniejszenie jej obciążenia następczego) może być korzystniejszy niż działanie leków, które wpływają tylko na tętnice płucne. Ponieważ kinaza białkowa G występuje w znacznie mniejszych stężeniach w mięśniu sercowym niż w naczyniach, a jej aktywność w przeroście prawej komory ulega dalszemu zmniejszeniu, głównym wynikiem działania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w sercu jest zależne od cyklicznego monofosforanu guanozyny hamowanie aktywności kinazy białkowej A (efekt podobny do działania milrinonu, który zwiększa kurczliwość mięśnia prawej komory). Natomiast w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych działanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 zależy od wpływu na kinazę białkową G i licznych celów działania tej ostatniej, co prowadzi do rozkurczu naczyń, zmniejszenia proliferacji komórek oraz zwiększenia apoptozy. Łącznym wynikiem tych działań jest zmniejszenie płucnego oporu naczyniowego. AMP – monofosforan adenozy, BK_{Ca} – kanał potasowy o dużym przewodnictwie aktywowany jonami wapnia, GMP – monofosforan guanozyny, PDE3 – fosfodiesteraza typu 3, PDE5 – fosfodiesteraza typu 5, SR – siateczka śródplazmatyczna.

go oporu naczyniowego stwarza wyjątkowe trudności w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, ponieważ nieselektywne leczenie naczyniorozszerzające zwiększa ryzyko nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego z powodu rozkurczu naczyń w krążeniu systemowym, który nie może zostać skompensowany wzrostem rzutu prawej komory, a to może prowadzić do dekompensacji krążenia. Idealne leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego zmniejsza płucny opór naczyniowy, nie wpływa na krążenie systemowe oraz działa inotropowo na prawą komorę. Mimo iż zidentyfikowano nieprawidłowości molekularne, które w przyszłości mogą zostać wykorzystane jako cele leczenia [10], obecnie wymogi idealnego leczenia może spełniać hamowanie aktywności fosfodiesterazy typu 5.

Uzasadnieniem stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w tętnicznym nadciśnieniu płucnym jest stymulacja szlaku cyklicznego monofosforanu guanozyny. Hamując hydrolizę cyklicznego monofosforanu guanozyny, leki z tej klasy zwiększają stężenia tego przekąźnika, działając naczyniorozkurczowo, antyproliferacyjnie i proapoptotycznie, co może odwracać przebudowę tętnic płucnych [17]. Fosfodiesteraza typu 5 ulega jedynie minimalnej ekspresji w naczyniach krążenia systemowego, z wyjątkiem naczyń członka, co zapewnia względną selektywność działania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w krążeniu płucnym. Uzyskano ponadto dane wskazujące na to, że inhibitory fosfodiesterazy typu 5 mogą bezpośrednio zwiększać kurczliwość mięśnia prawej komory poprzez zależne od cyklicznego monofosforanu guanozyny hamowanie aktywności fosfodiesterazy typu 3 (ryc. 1) [18].

Inhibitor fosfodiesterazy typu 5, sildenafil (Revatio), został zarejestrowany do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego przez FDA i EMEA w 2005 roku. Tadalafil (Adcirca) uzyskał rejestrację FDA dla tego wskazania w 2009 roku. Trzeci lek z tej klasy, wardenafil, nie został na razie zarejestrowany do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Sildenafil jest preferencyjnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5, którego stężenie hamujące aktywność fosfodiesterazy typu 5 o 50% (IC_{50}) wynosi 3,5 nmol/l, natomiast stężenia hamujące aktywność fosfodiesteraz typu 6 i 1 o 50% wynoszą odpowiednio 37 i 280 nmol/l [22]. Pojedyncza dawka sildenafilu (100 mg) u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym pozwala uzyskać stężenie tego leku w osoczu rzędu 1,2 mol/l [23], hamującego również aktywność fosfodiesterazy typu 1, której aktywność w tętnicznym nadciśnieniu płucnym także jest zwiększona [24]. Część korzystnego działania sildenafilu może zależeć od hamowania aktywności fosfodiesterazy typu 1 i spowodowanego tym antyproliferacyjnego działania zwiększonego stężenia cyklicznego monofosforanu adenozy [24].

Ekspresja fosfodiesterazy typu 5 w prawej komorze i płucach u osób dorosłych jest zahamowana [25]. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym dochodzi jednak do indukcji fosfodiesterazy typu 5 w małych tętnicach płucnych i miocytach prawej komory, co być może odpowiada reaktywacji genów płodowych [18]. W małym ba-

daniu, w którym porównywano sildenafil podawany doustnie (w dawce 75 mg) z tlenkiem azotu podawanym wziewnie (w stężeniu 80 części na milion), obie interwencje zmniejszały średnie ciśnienie w tętnicy płucnej w podobnym stopniu, jednak tylko sildenafil zwiększał pojemność minutową serca [26], co wskazuje na zwiększenie kurczliwości prawej komory. Wyniki te potwierdzono później u ludzi, u których dokonywano bezpośrednich pomiarów kurczliwości prawej komory [27]. W badaniach na szczurach inhibitory fosfodiesterazy typu 5 wywoływały zależne od dawki zwiększenie kurczliwości prawej komory oraz działanie lusitropowe [18]. Wywołany przez sildenafil wzrost stężenia cyklicznego monofosforanu guanozyny w przerośniętym mięśniu sercowym prawej komory (ale nie w prawidłowej lewej komorze, w której nie dochodzi do zwiększenia aktywności fosfodiesterazy typu 5) hamuje aktywność fosfodiesterazy typu 3 i zwiększa kurczliwość w sposób nasładowujący działanie milrinonu (ryc. 1) [18].

Dowody z badań klinicznych

Korzyści ze stosowania sildenafilu w tętniczym nadciśnieniu płucnym wykazano w badaniu SUPER (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension), randomizowanej próbie klinicznej sponsorowanej przez firmę Pfizer [28]. W tej próbie klinicznej 278 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (w tym 39% chorych w II klasie czynnościowej według WHO oraz 58% chorych w III klasie według WHO) otrzymywało przez 12 tygodni placebo lub sildenafil (w dawce 20, 40 lub 80 mg doustnie trzy razy na dobę). Średnie wydłużenie dystansu w teście 6-minutowego marszu skorygowane względem wyniku w grupie placebo (główny parametr oceniany w badaniu) wyniosło w grupach otrzymujących trzy dawki sildenafilu odpowiednio 45, 46 oraz 50 metrów. Na początku obserwacji dystans w teście 6-minutowego marszu u pacjentów włączanych do badania wynosił od 339 do 347 metrów. Średni spadek płucnego oporu naczyniowego w trzech grupach wyniósł odpowiednio 171, 192 oraz 310 $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$. W czasie rocznego przedłużenia tej próby klinicznej, podczas którego sildenafil stosowano w dawce 80 mg trzy razy na dobę, obserwowano utrzymywanie się wydłużenia średniego dystansu w teście 6-minutowego marszu (o 51 metrów).

Tadalafil oceniano w badaniu PHIRST (Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil), 16-tygodniowej randomizowanej próbie klinicznej sponsorowanej przez firmę Eli Lilly [29]. Włączono do niej 405 pacjentów, niemal wszystkich z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II lub III klasie czynnościowej według WHO, którzy albo nie otrzymali bosentanu, albo byli nim leczeni. Dawki 2,5, 10, 20 i 40 mg porównano z placebo. Tylko u pacjentów otrzymujących 40 mg uzyskano istotną poprawę pod względem głównego ocenianego parametru, dystansu w teście 6-minutowego marszu skorygowanego względem wyniku w grupie placebo, który zwiększył się o 33 metry. Wśród pacjentów, którzy nie

otrzymywali bosentanu, wydłużenie dystansu w teście 6-minutowego marszu było większe niż wśród pacjentów, którzy otrzymywali bosentan (o 44 vs 23 metry). Tadalafil nie zmieniał klasy czynnościowej według WHO, ale nieco wydłużał czas do wystąpienia pogorszenia klinicznego.

Stosowanie w praktyce klinicznej

Pacjenci, którzy są kandydatami do leczenia inhibitorem fosfodiesterazy typu 5, wymagają dokładnej oceny klinicznej przez specjalistę doświadczonego w leczeniu nadciśnienia płucnego. Ważną częścią tej oceny jest cewnikowanie serca. Próbné zastosowanie podczas diagnostycznego cewnikowania serca krótko działającego leku selektywnie rozszerzającego naczynia płucne, takiego jak podawany wziewnie tlenek azotu, umożliwi ocenę odwracalności skurczu naczyń płucnych, który wiąże się z dobrym rokowaniem i wskazuje na to, że chory może odnieść korzyść ze stosowania antagonistów wapnia. Pacjenci z nadciśnieniem płucnym wymagają również dokładnej diagnostyki w kierunku wtórnych przyczyn tego stanu (tabela w dodatku uzupełniającym). Mimo iż z niektórych badań wynika, że inhibitory fosfodiesterazy typu 5 mogą być przydatne u pacjentów z wtórnym nadciśnieniem płucnym, rejestracja FDA nie obejmuje tego wskazania, a dowody potwierdzające korzyści z takiego leczenia w tej sytuacji są ograniczone.

Zarówno sildenafil, jak i tadalafil są wskazane u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, u których występują objawy o nasileniu od niewielkiego do umiarkowanego ciężkiego (II i III klasa czynnościowa według WHO). Ze względu na kryteria wyłączenia przyjęte w badaniach SUPER i PHIRST brakuje dowodów potwierdzających celowość stosowania tych leków u pacjentów z nasilonymi objawami (IV klasa według WHO, dystans w teście 6-minutowego marszu < 100 metrów), a także pacjentów bez objawów (I klasa według WHO, dystans w teście 6-minutowego marszu > 450 metrów).

W praktyce klinicznej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego stosuje się kilka leków alternatywnych wobec inhibitorów fosfodiesterazy typu 5. Pacjenci z istotną klinicznie odpowiedzią na doraźne podanie leku naczyniorozkurczowego podczas cewnikowania serca mogą odpowiadać na leczenie antagonistami wapnia. Do innych leków stosowanych u pacjentów z niewielkimi lub umiarkowanymi objawami należą antagoniści receptora endotelinowego wykazujący aktywność po podaniu doustnym, tj. bosentan, sitaksentan i ambrisentan, podawany wziewnie analog prostacykliny iloprost, a także podawany podskórnie analog prostacykliny treprostinil. U pacjentów z nasilonymi objawami (IV klasa czynnościowa według WHO) preferowane jest dożylné leczenie epoprostenolem lub treprostinilem. Mimo iż pozostaje niejasne, który lek byłby optymalny w monoterapii [1], mało prawdopodobne, aby przemysł farmaceutyczny sfinansował bezpośrednie porównania już zarejestrowanych leków.

Spośród dwóch obecnie zarejestrowanych inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 doświadczenie ze stosowaniem sildenafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym jest większe niż w przypadku tadalafilu, a dane uzyskane w badaniach SUPER i PHIRST pozwalają sądzić, że sildenafil może być nieco bardziej skuteczny. Zalecą tadalafilu jest natomiast podawanie raz na dobę.

Zarówno FDA, jak i EMEA zaleciły, aby sildenafil stosować w dawce 20 mg doustnie trzy razy na dobę. To zalecenie jest oparte na wynikach badania SUPER, w którym korzyść z leczenia sildenafilem pod względem wydłużenia dystansu w teście 6-minutowego marszu nie była zależna od dawki [28]. Natomiast wpływ na parametry hemodynamiczne był zależny od dawki, a stosowanie dawek 40 i 80 mg przynosiło większe korzyści. Co więcej, badania, w których zwiększano dawkę, wskazywały na stopniową poprawę wydolności czynnościowej aż do 225 mg na dobę [30]. W praktyce rozpoczyna się więc leczenie od dawki 20 mg doustnie trzy razy na dobę, a następnie zwiększa się dawkę co 2 tygodnie aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 80 mg stosowanej doustnie trzy razy na dobę lub do wystąpienia działań niepożądanych ograniczających dawkę (zwykle bólów głowy, zatkania nosa lub dyspepsji). W badaniu PHIRST jedyną skuteczną dawką tadalafilu była największa oceniana (40 mg na dobę) [29] i ta dawka została zarejestrowana przez FDA. Nie ma zbyt wielu danych odnoszących się do stosowania większych dawek tadalafilu.

Nie ma potrzeby modyfikowania dawki sildenafilu u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek lub wątroby, natomiast zaleca się, aby u takich pacjentów zmniejszać dawkę tadalafilu do 20 mg na dobę. Nie przeprowadzono wielu badań, w których oceniano zastosowanie sildenafilu u osób z bardziej nasiloną chorobą nerek lub wątroby. Oba leki są metabolizowane głównie w wątrobie przez izoformę 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) i na ich eliminację wpływa stosowanie innych leków, które hamują lub indukują aktywność CYP3A4. Na przykład inhibitory proteazy ritonawir i sakwinawir oraz antybiotyk erytromycyna znacznie zwiększają stężenie sildenafilu [30], co może być problemem u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z zakażeniem wirusem HIV. Sildenafil jest również częściowo metabolizowany przez izoformę 2C9 cytochromu P450 (CYP2C9). Bosentan, który indukuje zarówno CYP2C9, jak i CYP3A4, zmniejsza stężenie sildenafilu w osoczu o ponad 50% [23] (wydaje się, że interakcja ta jest słabiej wyrażona w przypadku tadalafilu).

Pacjenci leczeni inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 powinni pozostawać pod stałą opieką ośrodka doświadczonego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Mimo że nie ma potrzeby wykonywania żadnych szczególnych badań w celu monitorowania leczenia inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (np. w przeciwieństwie do leczenia bosentanem nie są wymagane badania czynności wątroby), praktyką jest coroczne powtarzanie oceny hemodynamicznej, a także ocena wydolności fizycznej za pomocą testu 6-minutowego marszu lub próby wysiłkowej, dokonywa-

na corocznie oraz w przypadku zmian nasilenia objawów lub stosowanych leków.

W Stanach Zjednoczonych przeciętny koszt rocznego leczenia sildenafilem (w dawce 20 mg doustnie trzy razy na dobę) w cenach hurtowych wynosi w przybliżeniu 13 000 dolarów i wypada korzystnie w porównaniu z kosztami leczenia bosentanem (roczny koszt powyżej 40 000 dolarów).

Działania niepożądane

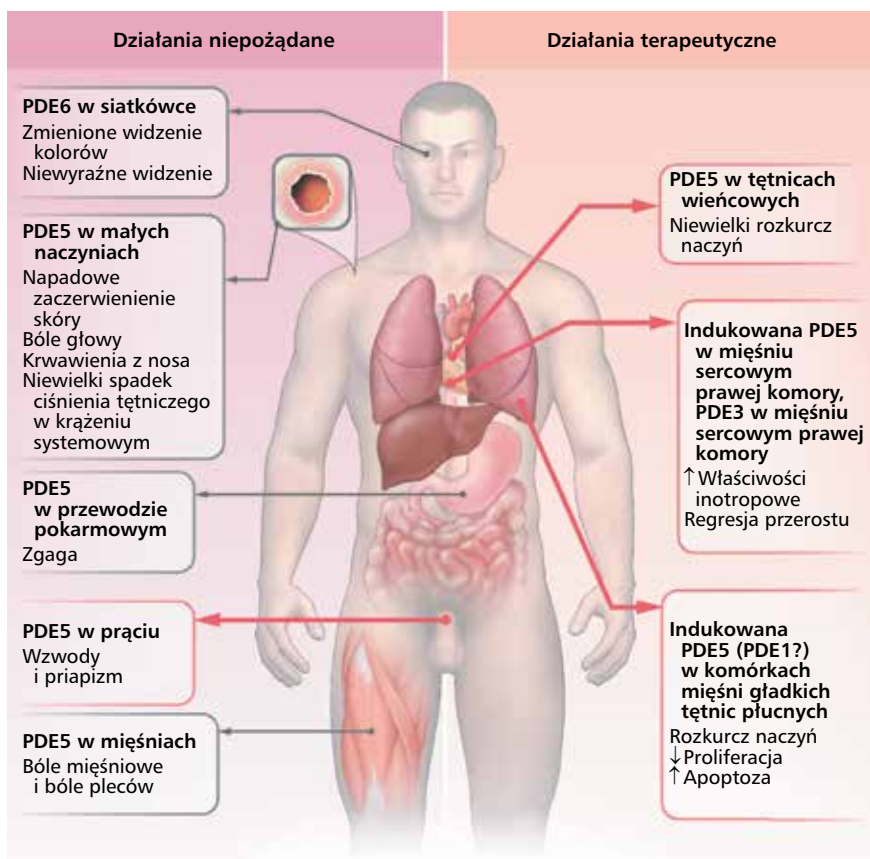
Główne randomizowane próby kliniczne z zastosowaniem sildenafilu i tadalafilu dostarczyły przybliżonych danych na temat częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tych dwóch leków. W badaniu SUPER najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania dawki 20 mg sildenafilu były bóle głowy (u 46 vs 39% pacjentów w grupie placebo), dyspepsja (13 vs 7%), napadowe zaczerwienienie skóry (10 vs 4%) oraz krwawienia z nosa (9 vs 1%) [30]. W badaniu PHIRST najczęstsze działania niepożądane podczas stosowania dawki 40 mg tadalafilu były podobne jak w przypadku stosowania sildenafilu w dawce 20 mg (ryc. 2).

Jedną z najczęstszych obaw związanych ze stosowaniem inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 jest ryzyko nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego w krążeniu systemowym. Ryzyko to jest istotne klinicznie głównie wtedy, gdy leki te stosuje się razem z azotanami, ponieważ wywoływany przez azotany wzrost stężenia cyklicznego monofosforanu guanozyny jest nasilany i podtrzymywany przez hamowanie aktywności fosfodiesterazy typu 5. To połączenie leków może prowadzić do ciężkiej, odpornej na leczenie hipotonii, dlatego nie należy stosować azotanów w połączeniu z sildenafilem lub tadalafilem. W przypadku obu tych leków rozsądne może być stosowanie mniejszej dawki początkowej u pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym w krążeniu systemowym lub z zasłabnięciami w wywiadach.

U pacjentów leczonych sildenafilem z powodu zaburzeń wzroku opisywano zaburzenia wzroku (zmienione widzenie kolorów, zwiększona wrażliwość na światło i niewyraźne widzenie), a problemy te wynikają prawdopodobnie z hamowania aktywności fosfodiesterazy typu 6 w siatkówce [30]. U pacjentów leczonych dawką 80 mg sildenafilu częstość występowania takich działań niepożądanych sięga 7%. W badaniach rejestracyjnych przeprowadzonych po wprowadzeniu sildenafilu do leczenia zaburzeń wzroku donoszono o nagłej utracie wzroku po zastosowaniu tego leku [30]. U chorych tych rozpoznano przednią niedokrwienną neuropatię nerwu wzrokowego niezwiązaną z zapaleniem tętnicy (nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION). Nie wykazano zależności przyczynowo-skutkowej między tym stanem a stosowaniem sildenafilu. Wcześniejsze rozpoznanie przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezwiązanej z zapaleniem tętnicy lub obecność czynników ryzyka chorób naczyń, takich jak cukrzyca, może zwiększać ryzyko wystąpienia tego stanu w odpowiedzi

RYCINA 2 Terapeutyczne i niepożądane działania sildenafilu w tętniczym nadciśnieniu płucnym.

Korzystne i szkodliwe działania sildenafilu można przewidywać na podstawie tkankowej dystrybucji enzymu docelowego, fosfodiesterazy typu 5 oraz pobocznego oddziaływania tego leku na niektóre inne fosfodiesterazy. Sildenafil wykazuje preferencję do tkanki mięśniowej ciał jamistych prącia, tętnic prącia oraz krążenia płucnego, co odzwierciedla znaczną ekspresję fosfodiesterazy typu 5 w tych tkankach w warunkach podstawowych. W tętniczym nadciśnieniu płucnym następuje indukcja ekspresji fosfodiesterazy typu 5 w naczyniach płucnych oraz pojawia się nowa ekspresja fosfodiesterazy typu 5 w przerośniętych miocytach prawej komory, co umożliwia korzystne, stosunkowo selektywne działanie sildenafilu na prawą komorę i krążenie płucne. Sildenafil może bezpośrednio hamować fosfodiesterazę typu 6 w siatkówce, zmieniając widzenie kolorów, a także pośrednio hamować fosfodiesterazę typu 3 w prawej komorze, zwiększając jej kurczliwość. Działania niepożądane wymienione po lewej stronie ryciny, które były najczęściej opisywane w próbach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu leku na rynek, odzwierciedlają wpływ na naczynia krążenia systemowego i inne rodzaje mięśni zależny od cyklicznego monofosforanu guanozyny. PDE1 – fosfodiesteraza typu 1, PDE3 – fosfodiesteraza typu 3, PDE5 – fosfodiesteraza typu 5, PDE6 – fosfodiesteraza typu 6.



na leczenie sildenafilem lub tadalafilami. Nie wiadomo, czy to ryzyko jest również zwiększone u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, którzy są zwykle młodszy od chorych z zaburzeniami wzroku.

Miarą nasilenia działań niepożądanych może być to, że roczną otwartą próbę kliniczną, w której oceniano dawkę 80 mg sildenafilu, ukończyło ok. 86% pacjentów włączonych do tego badania, a 83% ukończyło przedłużoną próbę kliniczną z użyciem tadalafilu. Ten profil tolerancji jest lepszy niż w przypadku dożylnego podawania epoprostenolu (które wiąże się z takimi zdarzeniami niepożądanymi, jak zakażenia związane z obecnością cewnika, posocznica oraz zaburzenia funkcjonowania pompy do podawania leku), podskórnego podawania treprostynilu (które wiąże się z bólem w miejscu infuzji), wziewnego podawania iloprostu (ze względu na niedogodność sposobu leczenia, polegającego na wielu wziewnych aplikacjach leku w ciągu doby), a nawet podawania bosentanu (które wymaga stałego monitorowania pod kątem występowania dysfunkcji wątroby, a także stwarza problem interakcji z niektórymi lekami, w tym sildenafilem i warfaryną). Ponadto w przypadku stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 nie występuje potencjalnie poważna retencja płynów, wymagająca zwiększenia intensywności leczenia diuretycznego, do której może dojść podczas leczenia ambristentanem lub bosentanem. Wreszcie, w przeciwieństwie do antagonistów endoteliny sildenafil nie jest teratogeny, co ma istotne znaczenie w przypadku choroby występującej często u kobiet w wieku rozrodczym.

Kwestie niewyjaśnione

W badaniach SUPER i PHIRST oceniano stosowanie sildenafilu i tadalafilu niemal wyłącznie u pacjentów z chorobą w II lub III klasie czynnościowej według WHO. Dotychczas nie ustalono, czy te leki są korzystne u pacjentów w I lub IV klasie według WHO. EMEA zarejestrowała sildenafil tylko do stosowania u pacjentów w III klasie według WHO, natomiast FDA nie wprowadziła ograniczeń rejestracji w zależności od klasy według WHO.

U pacjentów, u których odpowiedź na inhibitor fosfodiesterazy typu 5 jest niewystarczająca, możliwości leczenia obejmują zastąpienie tego leku innym lub zastosowanie leczenia skojarzonego. Dostępne dane na temat leczenia skojarzonego są ograniczone. W krótkoterminowych próbach klinicznych połączenie sildenafilu oraz podawanego wziewnie iloprostu wywierało dodatkowe działanie rozszerzające naczynia płucne [31]. W małych niezaślepienych badaniach stosowanie sildenafilu (w dawce 50 mg doustnie trzy razy na dobę) w połączeniu z treprostynilem, epoprostenolem lub podawanym wziewnie iloprostem było bezpieczne i, jak się wydaje, wywierało dodatkowe korzystne działanie [32-34]. Nie ma na razie danych potwierdzających celowość łączenia sildenafilu z antagonistami receptora endoteliny.

Najczęstszym stanem imitującym idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne jest wtórne nadciśnienie płucne spowodowane dysfunkcją rozkurczową lewej komory [35]. U niektórych pacjentów wtórne nadciśnienie płuc-

ne zostaje błędnie rozpoznane jako pierwotne i jest odpowiednio leczone. W dwóch próbach klinicznych zastosowanie antagonistów receptora endoteliny u pacjentów z niewydolnością serca wiązało się z pogorszeniem stanu klinicznego chorych wkrótce po rozpoczęciu leczenia [36,37]. Te dane podkreślają potrzebę zachowania ostrożności, kiedy leki zbadane u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym zamierza się stosować w szerszej populacji pacjentów z wtórnym nadciśnieniem płucnym, u których niektóre metody leczenia mogą nasilać utajoną dysfunkcję lewej komory. Wstępne dane dotyczące sildenafilu wskazują natomiast na to, że stosowanie tego leku może być bezpieczne, a nawet korzystne u pacjentów z dysfunkcją lewej komory [27,38]. Zanim jednak będzie można w praktyce stosować sildenafil u takich chorych, musimy poczekać na ocenę tego leczenia w randomizowanych próbach klinicznych.

Wytyczne towarzystw naukowych

„Oparte na dowodach z badań naukowych” wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym powinny być interpretowane ostrożnie, ponieważ dotychczasowe próby kliniczne były krótkoterminowe (<4 miesięcy) i w przeciwieństwie do badań dotyczących niewydolności lewokomorowej w większości z nich nie oceniano przeżywalności jako jednego z punktów końcowych. Porównanie przeżywalności w niezaślepienych przedłużeniach prób klinicznych z przeżywalnością ocenianą na podstawie archiwizowanych historycznych danych (np. z rejestru National Institutes of Health [7]) nie może zastąpić prawdziwych badań z oceną przeżywalności. Autorzy ostatnio przeprowadzonej metaanalizy doszli do wniosku, że żadna z dostępnych metod doustnego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego nie wywiera wpływu na przeżywalność tych chorych [39].

W opublikowanym w 2009 roku dokumencie wyrażającym wspólne stanowisko ekspertów American Heart Association i American College of Cardiology zalecono stosowanie sildenafilu lub antagonistów receptora dla endoteliny jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym należącym do kategorii I według klasyfikacji WHO (patrz tabela w dodatku uzupełniającym), u których nasilenie choroby odpowiada II lub wczesnej III klasie czynnościowej. U pacjentów z chorobą w IV klasie według WHO należy rozpoczynać parenteralne podawanie prostanoidów, ponieważ leki te poprawiają niekorzystne rokowanie krótkoterminowe w tej grupie chorych.

Zalecenia

U pacjentki opisanej na początku artykułu, u której występuje idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne w II klasie czynnościowej według WHO, unikilibyśmy stosowania antagonisty wapnia, ponieważ nadciśnienie płucne u chorej nie odpowiedziało na wziewne podanie

tlenku azotu. Jako swoiste leczenie wybralibyśmy najpierw sildenafil w dawce 20 mg doustnie trzy razy na dobę, zwiększanej co 2 tygodnie aż do dawki maksymalnej 80 mg doustnie trzy razy na dobę (w zależności od występowania objawów niepożądanych) w celu uzyskania poprawy objawowej. Zastosowalibyśmy również warfarynę (pomimo braku danych z randomizowanych badań) i diuretyki. Jeżeli stan pacjentki ulegnie pogorszeniu pomimo stosowania sildenafilu, w następnej kolejności dołączylibyśmy wziewnie podawany iloprost lub dożylnie podawany epoprostenol.

Praca sfinansowana z grantów Canadian Institutes of Health Research (dr Archer i dr Michelakis), American Heart Association (dr Archer), Roche Foundation for Anemia Research (dr Archer), National Institutes of Health (dr Archer, granty nr NIH-R01-HL071115 oraz 1RC1HL099462-01), Canada Foundation for Innovation (dr Michelakis), Alberta Heart and Stroke Foundation (dr Michelakis) oraz Alberta Heritage Foundation for Medical Research (dr Michelakis).

Dr Michelakis zgłasza otrzymywanie honorariów za wykłady od firmy Encysive Pharmaceuticals. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

From The New England Journal of Medicine 2009, 361: 1864-1871. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2009, 2010 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119: 2250-2294. [Erratum, *Circulation* 2009; 120 (2): e13.]
2. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-1431.
3. Humbert M, Sitbon O, Chouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-1030.
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-109.
5. Butrous G, Ghofrani HA, Grimminger F. Pulmonary vascular disease in the developing world. *Circulation* 2008; 118: 1758-1766.
6. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007; 30: 1103-1110.
7. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
8. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159-165.
9. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research „Work in progress”. *Circulation* 2000; 102: 2781-2791.
10. Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M. Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118: 1486-1495.
11. Voelkel NF, Cool C, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tuder RM. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest* 1998; 114: Suppl: 225S-230S.
12. Michelakis ED. Spatio-temporal diversity of apoptosis within the vascular wall in pulmonary arterial hypertension: heterogeneous BMP signaling may have therapeutic implications. *Circ Res* 2006; 98: 172-175.

13. Welsh DJ, Harnett M, MacLean M, Peacock AJ. Proliferation and signaling in fibroblasts: role of 5-hydroxytryptamine 2A receptor and transporter. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 252-259.
14. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-221.
15. Black SM, Sanchez LS, Mata-Greenwood E, Bekker JM, Steinhorn RH, Fineman JR. sGC and PDE5 are elevated in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L1051-L1057.
16. Murray F, MacLean MR, Pyne NJ. Increased expression of the cGMP-inhibited cAMP-specific (PDE3) and cGMP binding cGMP-specific (PDE5) phosphodiesterases in models of pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 1187-1194.
17. Wharton J, Strange JW, Møller GM, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 105-113.
18. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007; 116: 238-248.
19. Wang C, Wang J, Zhao L, et al. Sildenafil inhibits human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation by decreasing capacitative Ca²⁺ entry. *J Pharmacol Sci* 2008; 108: 71-78.
20. Archer SL, Huang JM, Hampl V, Nelson DP, Shultz PJ, Weir EK. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 7583-7587.
21. Remillard CV, Yuan JX. Activation of K⁺ channels: an essential pathway in programmed cell death. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L49-L67.
22. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 689-702.
23. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 107-112.
24. Schermuly RT, Pullamsetti SS, Kwapiszewska G, et al. Phosphodiesterase 1 upregulation in pulmonary arterial hypertension: target for reverse-remodeling therapy. *Circulation* 2007; 115: 2331-2339.
25. Sanchez LS, de la Monte SM, Filippov G, Jones RC, Zapol WM, Bloch KD. Cyclic-GMP-binding, cyclic-GMP-specific phosphodiesterase (PDE5) gene expression is regulated during rat pulmonary development. *Pediatr Res* 1998; 43: 163-168.
26. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105: 2398-2403.
27. Tedford RJ, Hemnes AR, Russel SD, et al. PDE5A inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 213-9.
28. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-2157. [Erratum, *N Engl J Med* 2006; 354: 2400-1.]
29. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-2903.
30. European Medicines Agency. Revatio: product information. (Accessed October 9, 2009, at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Revatio/30895705en8.pdf>.)
31. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136: 515-522.
32. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158-164.
33. Gomberg-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, Rich S. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1334-1336.
34. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-530. [Erratum, *Ann Intern Med* 2009; 150: 63.]
35. Rich S, Rabinovitch M. Diagnosis and treatment of secondary (non-category 1) pulmonary hypertension. *Circulation* 2008; 118: 2190-2199.
36. Mylona P, Cleland JG. Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 197-200.
37. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002; 85: 195-197.
38. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 2007; 115: 59-66.
39. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J* 2007; 153: 1037-1047.



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki
Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

SILDENAFIL I INNI: OBOWIĄZKOWE LEKTURY UZUPEŁNIAJĄCE

Artykuł jest poświęcony lekom działającym w obrębie jednej z trzech linii patofizjologicznych wykorzystywanych obecnie w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. W praktyce klinicznej inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5i), a zwłaszcza sildenafil, są najczęściej stosowaną terapią pierwszego rzutu u pacjentów w II i III klasie czynnościowej wg WHO. Dotyczy to zwłaszcza naszego kraju, a wynika z umieszczenia sildenafilu jako jedynego leku terapii pierwszej fazy w finansowanych przez NFZ programach terapeutycznych. To z kolei spowodowane było względami ekonomicznymi – sildenafil w zarejestrowanej przez FDA i EMEA dawce 3×20 mg jest bowiem najtańszą metodą leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.

Artykuł jest wart przeczytania, jednak jak na publikację w jednym z najpoważniejszych światowych pism medycznych zawiera wiele kontrowersyjnych stwierdzeń i teorii. Przedstawia sildenafil jako lek skuteczniejszy od niedawno zarejestrowanego przez FDA i oczekiwanego niedługo także w Europie tadalafilu. Nie ma jednak badań formalnie je porównujących oraz tylko w przypadku tadalafilu wykazano opóźnienia w pojawianiu się objawów klinicznego pogorszenia choroby [1]. Autor sugeruje stosowanie wyższej niż zarejestrowana dawki sildenafilu (3×80 mg) jako skuteczniejszej w leczeniu przewlekłym od dawki standardowej, jednak porównując ekonomiczne aspekty terapii np. z leczeniem bosentanem, opiera wyliczenia na dawce standardowej, penalizując bosentan. Wreszcie podważa opracowane przez amerykańskie i europejskie towarzystwa naukowe wytyczne postępowania w tętniczym nadciśnieniu płucnym, cytując nieaktualną już w chwili pisania komentowanego artykułu metaanalizę randomizowanych badań klinicznych, w której z racji nieuwzględnienia wielu badań nie wy-

kazano istotnie statystycznego korzystnego wpływu leków na rokowanie pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Dlatego dla pełnej interpretacji artykułu niezbędna jest lektura uzupełniająca, która powinna obejmować dyskusję na łamach *NEJM* po jego publikacji [2], dwie nowsze metaanalizy randomizowanych badań klinicznych [3,4] oraz opublikowane pod koniec 2009 roku w oficjalnych pismach European Society of Cardiology i European Respiratory Society wytyczne postępowania w nadciśnieniu płucnym [5,6]. Życzę przyjemnej lektury.

Piśmiennictwo

1. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al.: Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119 (22): 2894-903.
2. Galie N, Rubin LJ, Simonneau G: Phosphodiesterase inhibitors for pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2010; 362 (6): 559-60.
3. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M: A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30 (4): 394-403.
4. Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, et al.: Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. *Am Heart J* 2010; 159 (2): 245-57.
5. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of, European Respiratory Society, International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34 (6): 1219-63.
6. Task FM, 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 (20): 2493-537.