

Sonu Sahn¹, Marcin Ojrzanowski², Sebastian Majewski³, Arunabh Talwar¹

¹North Shore-LIJ Health System, Department of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, New York, USA

²Katedra i Klinika Kardiologii, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego w Łodzi

³Klinika Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Tętnicze nadciśnienie płucne: aktualny przegląd leczenia

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie artykułu, należy cytować wersję oryginalną: Sahn S, Ojrzanowski M, Majewski S, Talwar A. Pulmonary arterial hypertension: a current review of pharmacological management. *Pneumonol Alergol Pol* 2016; 84: 47–61. doi: 10.5603/PiAPa2015.0084.

Streszczenie

Nadciśnienie płucne (NP) jest rzadką, wyniszczającą chorobą charakteryzującą się postępującym wzrostem tętniczego ciśnienia płucnego i naczyniowego oporu płucnego, co ostatecznie prowadzi do niewydolności prawej komory serca i zgonu. Obecnie nie istnieje skuteczna terapia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH), chociaż w ciągu ostatniej dekady pojawiły się środki farmaceutyczne ukierunkowane na leczenie tego schorzenia. Przed oceną dostępnych opcji terapeutycznych, należy postawić ostateczne rozpoznanie PAH, przeprowadzając kompleksowe badanie przedmiotowe oraz badania diagnostyczne. Najczęściej stosowanym badaniem przesiewowym pozostaje echokardiografia, zaś „złotym standardem” diagnostycznym jest cewnikowanie prawego serca. U chorych z potwierdzonym rozpoznaniem możliwy staje się wybór opcji terapeutycznej, która zależy od algorytmu diagnostycznego i ciężkości choroby. Dostępnych jest wiele leków o różnych mechanizmach działania, które rozszerzają naczynia i poprawiają tolerancję wysiłku, jakość życia, a także mogą wpływać na obniżenie śmiertelności.

Słowa kluczowe: tętnicze nadciśnienie płucne, inhibitory fosfodiesterazy 5, antagonisty receptora endoteliny, analogi prostacykliny, cewnikowanie prawego serca

Wstęp

Nadciśnienie płucne (NP) jest rzadką, wyniszczającą chorobą, charakteryzującą się postępującym wzrostem tętniczego ciśnienia płucnego i naczyniowego oporu płucnego, co ostatecznie prowadzi do niewydolności prawej komory serca oraz zgonu [1]. Choroba objawia się narastającą dusznością i pogarszającą się tolerancją wysiłku. Może być skutkiem takich schorzeń, jak choroba lewego serca, choroba śródmiąższowa płuc, przewlekła choroba zakrzepowo-zatorowa, choroby hematologiczne. Nadciśnienie płucne może też mieć charakter idiopatyczny, co nie wpływa na obraz kliniczny [2]. Tętnicze nadciśnienie

płucne (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) jest spowodowane bezpośrednim uszkodzeniem naczyń płucnych i łożyska naczyniowego. Obecnie nie ma w pełni skutecznego leku na PAH, chociaż w ciągu ostatniego dziesięciolecia pojawiły się środki farmaceutyczne ukierunkowane na leczenie tego schorzenia. Dostępnych jest wiele leków o różnych mechanizmach działania, ale ich wspólnymi cechami są rozszerzenie naczyń krwionośnych i efekt antyproliferacyjny. Leki te poprawiają tolerancję wysiłku, hemodynamikę krążenia płucnego oraz jakość życia. Niniejsza praca jest próbą przedstawienia dostępnych, a także będących w fazie badań opcji terapeutycznych dla chorych na PAH.

Adres do korespondencji: Arunabh Talwar, North Shore-LIJ Health System Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, 410 Lakeville Rd. New Hyde Park, NY 11040, Tel. 516 465 5400, fax: 516 465 5454, e-mail: arunabhtalwar1@gmail.com

Wpłynęło do Redakcji: 26.05.2015

Copyright © 2015 PTChP

Tabela 1. Klasyfikacja nadciśnienia płucnego według WHO — klasyfikacja nicejska. Zmodyfikowano za [2]

Grupa I — Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)	Idiopatyczne Dziedziczne (BMPPR2, ALK1, Endoglin, niezidentyfikowane) Choroba występująca rodzinnie Związane z: chorobami tkanki łącznej i zapaleniem naczyń (twardzina) wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym nadciśnieniem wrotnym infekcją wirusem HIV schistosomią lekami i toksynami (Aminorex, Fenfluramine, Dexfenfluramine)
	Zarostowe zapalenie żył płucnych przetrwałe nadciśnienie płucne u noworodków
Grupa II — Żyłne nadciśnienie płucne	Dysfunkcja skurczowa Dysfunkcja rozkurczowa Wady zastawkowe
Grupa III — Nadciśnienie płucne związane z chorobami układu oddechowego i/lub z hipoksemią	Przewlekła obturacyjna choroba płuc Choroby śródmiąższowe płuc Zaburzenia oddychania w czasie snu Choroby przebiegające z hipowentylacją pęcherzykową Przewlekłe przebywanie na znacznych wysokościach Choroba płuc noworodków
Grupa IV — Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)	
Grupa V — Nadciśnienie płucne o niejasnym, wieloczynnikowym mechanizmie	Choroby hematologiczne: choroba mieloproliferacyjna, splenektomia Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza X: neurofibromatosis, zapalenie naczyń Choroby metaboliczne: choroby spichrzeniowe glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy

Klasyfikacja i rozpoznanie

Nadciśnienie płucne jest definiowane jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary artery pressure*) ≥ 25 mm Hg. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zaproponowała klasyfikację nadciśnienia płucnego w oparciu o często występujące cechy kliniczne i etiologię schorzenia (tab. 1) [2]. Płucne nadciśnienie przedwłośniczkowe, które obejmuje tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, grupa I wg klasyfikacji WHO), nadciśnienie płucne w przebiegu pierwotnych chorób układu oddechowego (grupa III wg klasyfikacji WHO), przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (grupa IV wg klasyfikacji WHO) i nadciśnienie płucne o niejasnej lub wieloczynnikowej etiologii (grupa V wg klasyfikacji WHO), definiowane jest jako mPAP większe lub równe 25 mm Hg oraz ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej mniejsze lub równe 15 mm Hg, przy czym wartości te muszą być potwierdzone cewnikowaniem prawego serca [3]. Kryterium zwiększonego płucnego oporu naczyniowego (PVR, *pulmonary vascular resistance*) dodano również do definicji tętniczego nadciśnienia płucnego. Formuły nadciśnienia płucnego, tętniczego nadciśnienia

płucnego oraz podgrup nadciśnienia płucnego wymieniono w tabeli 2 [3].

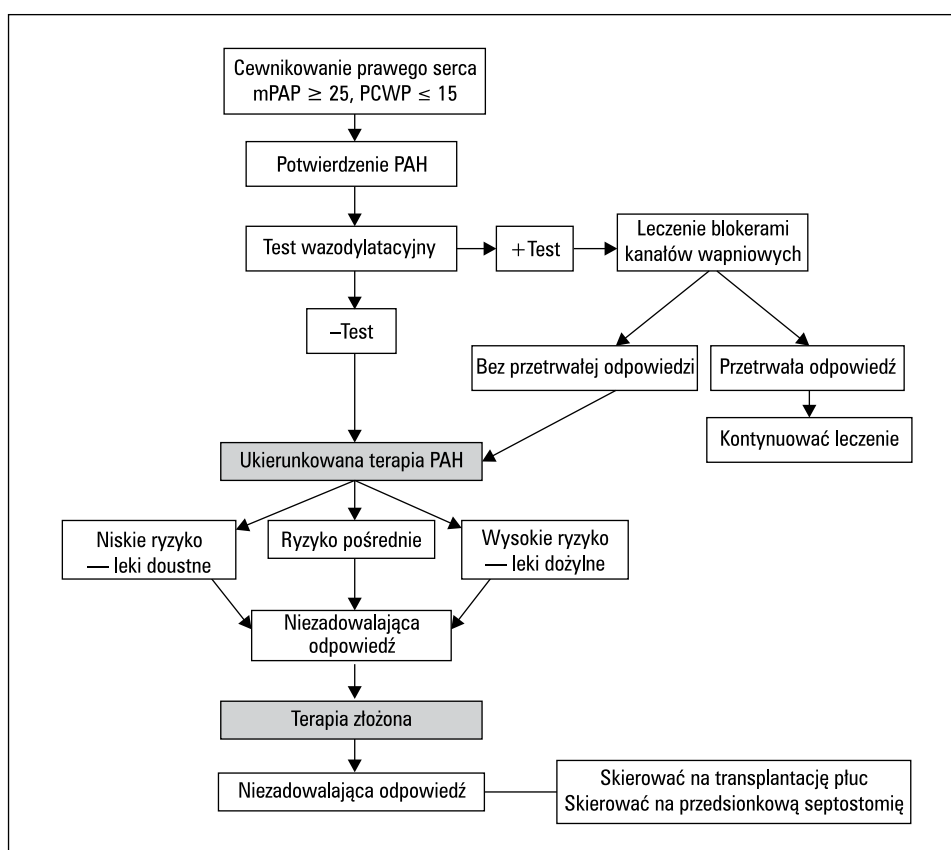
Leczenie farmakologiczne

U chorych z potwierdzonym PAH na podstawie cewnikowania prawego serca, możliwe staje się zastosowanie wybranej opcji terapeutycznej, która powinna zależeć od algorytmu diagnostycznego (ryc. 1) i stratyfikacji ryzyka (tab. 3). W przebiegu PAH proces chorobowy toczy się w płucnym łożysku naczyniowym. Patologiczne zwężenie naczyń w przebiegu PAH jest istotną przesłanką do zastosowania terapii lekami rozszerzającymi naczynia płucne, których obecnie jest wiele. Patofizjologia PAH polega na dysfunkcji śródbłonna, która prowadzi do zaburzenia równowagi pomiędzy mediatorami o działaniu rozszerzającym a kurczącym naczynia, a w konsekwencji do zwężenia łożyska naczyniowego. Dodatkowo dysfunkcja śródbłonna prowadzi do uwolnienia mediatorów zapalnych. Poznanie roli różnych cząsteczek odpowiedzialnych za regulację płucnego łożyska naczyniowego pozwoliło na opracowanie aktualnie obowiązujących terapii PAH, które uwzględniają jeden z poniższych szlaków: (1) prostacyklina (PGI₂), (2) tlenek azotu (NO), oraz szlaki endoteliny-1 (ET-1). Mechanizmy działania

Tabela 2. Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego [3]

Definicja	Kryterium hemodynamiczne	Podgrupa kliniczna
Nadciśnienie płucne (NP)	mPAP \geq 25 mm Hg	Wszystkie typy
Przedwłośniczkowe NP	mPAP \geq 25 mm Hg PCWP \leq 15 mm Hg	WHO Grupa I — tętnicze nadciśnienie płucne WHO Grupa III — NP w przebiegu chorób płuc WHO Grupa IV — Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe NP WHO Grupa V — NP o niejasnej lub wieloczynnikowej etiologii
Pozawłośniczkowe NP	mPAP \geq 25 mm Hg PCWP $>$ 15 mm Hg	WHO Grupa II — NP w przebiegu chorób lewego serca WHO Grupa V — NP o niejasnej lub wieloczynnikowej etiologii
Izolowane pozawłośniczkowe NP	DPG $<$ 7 mm Hg i/lub PVR \leq 3 WU	
Złożone pozawłośniczkowe i przedwłośniczkowe NP	DPG \geq 7 mm Hg i/lub PVR $>$ 3 WU	

mPAP (*mean pulmonary arterial pressure*) — średnie tętnicze nadciśnienie płucne; PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*) — ciśnienie zaklinowania; DPG (*diastolic pressure gradient*) — rozkurczowy gradient ciśnień (*diastolic PAP — mean PCWP*, rozkurczowe PAP — średnie PCWP); PVR (*pulmonary vascular resistance*) — płucny opór naczyniowy; WU (*wood units*) — jednostki Wooda



Rycina 1. Algorytm leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego

i punkty uchwytu leków pokazano na rycinie 2. Cele leczenia PAH obejmują zarówno poprawę parametrów hemodynamicznych i tolerancji wysiłku, jak i poprawę przeżywalności. Najczęściej używane parametry obejmują: klasę czynnościową WHO, parametry hemodynamiczne, wskaźnik sercowy, oraz wysycenie mieszanej krwi żyłnej tlenem, powierzchnię prawego przedsionka, dystans pokonany w teście 6-minutowego chodu, szczytowy wskaźnik

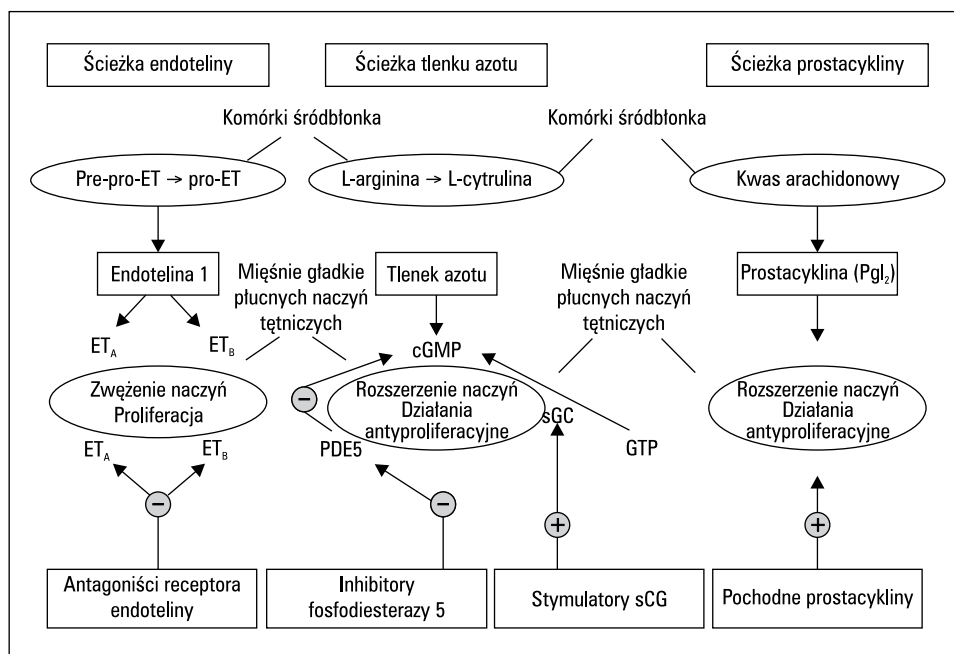
zużycia tlenu (VO_2) w wysiłkowym teście płucno-sercowym oraz stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP). Cele terapii PAH zawiera tabela 4 [4].

W kolejnym rozdziale omówiono najważniejsze sposoby i opcje terapeutyczne dostępne dla chorych na PAH. *European Respiratory Society* (ERS) wyróżniło cztery klasy rekomendacji i poziomów jakości dowodów w celu określenia, jakie sposoby terapii są najskuteczniejsze na

Tabela 3. Stratyfikacja ryzyka chorych na tętnicze nadciśnienie płucne na podstawie wytycznych ERS [3]

Determinanta kliniczna	Niskie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Wysokie ryzyko
Objawy kliniczne niewydolności prawego serca	Nie	Nie	Tak
Progresja objawów	Nie	Stopniowa	Gwałtowna
Omdlenia	Nie	Sporadyczne	Nawracające
Klasa czynnościowa WHO	I, II	III	IV
6MWD	> 440 m	165–440 m	< 165 m
NT-proBNP stężenie w surowicy	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/ml	BNP 50–300 ng/l BT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP > 300 ng/l BT-proBNP > 1400 ng/l
Szczytowe VO ₂ w teście wysiłkowym	Szczytowe VO ₂ > 15 ml/nin/kg	Szczytowe VO ₂ 11–15 ml/min/kg	Szczytowe VO ₂ < 1 ml/nin/kg
Badanie ECHO	Powierzchnia prawego przedsionka < 18 cm ² Bez wysięku w worku osierdziowym	Powierzchnia prawego przedsionka 18–26 cm ² Bez lub minimalny wysięk w worku osierdziowym	Powierzchnia prawego przedsionka > 26 cm ² Obecny wysięk osierdziowy
Parametry hemodynamiczne	RAP < 8 mm Hg CI ≥ 2,5 l/min/m ²	RAP 8–14 mm Hg CI 2,0–2,4 l/min/m ²	RAP > 14 mm Hg CI < 2,0 l/min/m ²

6MWD (6-minute walk distance) — test 6-minutowego chodu; BNP (brain natriuretic peptide) — mózgowy peptyd natriuretyczny; CI (cardiac index) — wskaźnik sercowy; NT-proBNP (n-terminal brain natriuretic peptide) — N-końcowy BNP; RAP (right atrial pressure) — ciśnienie w prawym przedsionku; VO₂ — konsumpcja tlenu



cAMP — cykliczny monofosforan adenozy; cGMP — cykliczny monofosforan guanozy; ET — receptor endoteliny; GTP — trójfosforan guanozy; PDE5 — cGM-P-specyficzna fosfodiesteraza typu 5; Pgl₂ — prostacyklina; sGC — rozpuszczalna cyklaza guanylowa

Rycina 2. Podstawy i mechanizm działania uznanych leków stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego

podstawie dostępnych danych z piśmiennictwa, które umieszczono w tabelach [3]. Wyróżniono następujące klasy rekomendacji:

— I — istnieją dowody lub powszechna zgodność poglądów, że dana terapia jest korzystna, przydatna i skuteczna;

— II — istnieje rozbieżność dowodów lub poglądów na temat korzyści i skuteczności:

- IIa — przeważają dowody/poglądy przemawiające na korzyść terapii;
- IIb — przydatność i skuteczność terapii jest gorzej udokumentowana;

Tabela 4. Cele leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (adaptacja z pozycji [4])

Klasa czynnościowa	I lub II
Echokardiografia/rezonans magnetyczny serca	Prawidłowa lub zbliżona do prawidłowej wielkość i funkcja prawej komory
Parametry hemodynamiczne	RAP, 8 mm Hg; CI 2.5 to 3.0 L/min/m ²
Dystans w teście 6-minutowego chodu	> 330 do 440 metrów
Sercowo-płucny test wysiłkowy	Szczytowe VO ₂ > 15 ml/min/kg; EQCO ₂ < 45 l/min/l/min
Stężenie w surowicy peptydu natriuretycznego typu B	prawidłowe

CI (*cardiac index*) — wskaźnik sercowy; RAP (*right atrial pressure*) — ciśnienie w prawym przedsionku

Tabela 5. Rekomendacje dotyczące ogólnych zaleceń [3]

Rekomendacje	Klasa	Poziom
Ciąża jest przeciwwskazana w PAH	I	C
Chorzy na PAH powinni być szczepieni przeciw grypie i przeciw pneumokokom	I	C
U chorych na PAH zalecane jest wsparcie psychospołeczne	I	C
Nadzorowany trening fizyczny powinien być rozważany u chorych przyjmujących leki	IIa	B
W przypadku planowej operacji, preferuje się znieczulenie nadoponowe, bardziej niż ogólne	IIa	C
U chorych na PAH powinno się unikać nadmiernego wysiłku fizycznego prowadzącego do znacznego nasilenia objawów	III	C

PAH (*pulmonary arterial hypertension*) — tętnicze nadciśnienie płucne

- III — istnieją dowody lub panuje powszechne przekonanie, że dana forma terapii lub procedura jest nieprzydatna i nieskuteczna, a pewnych przypadkach może być szkodliwa. Poziomy jakości dowodów są następujące:
 - A — dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz;
 - B — dane pochodzą z pojedynczych badań randomizowanych lub dużych badań nierandomizowanych;
 - C — zgodna opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów [3].

Ogólne zasady postępowania i terapie wspomagające

Ogólne zasady postępowania mogą być stosowane u wszystkich chorych na PAH. Rekomendacje opracowane przez ERS wymieniono w tabeli 5. W uzupełnieniu wymienionych zasad dotyczących postępowania wspomagającego, niektóre leki mogą być stosowane dodatkowo, jako leczenie uzupełniające ukierunkowane leczenie nadciśnienia płucnego. Przewlekła tlenoterapia powinna być zastosowana u chorych, którzy nie są w stanie utrzymać odpowiedniej saturacji hemoglobiny tlenem (PaO₂ poniżej 60 mm Hg) [5]. Chorzy na PAH powinni stosować dietę niskosodową, aby unikać przewodnienia, a ostrożne

stosowanie leków diuretycznych może ułatwić zmniejszenie objętości i obciążenia prawego serca [6]. Należy unikać zbyt forsownego stosowania diuretyków, aby nie dopuścić do zmniejszenia rzutu serca. Sugerowano również, że chorych na PAH cechuje zwiększone ryzyko wykrzepiania w uszkodzonych naczyniach, co mogłoby przyczyniać się do progresji choroby. Sugerowano, że korzystne może być stosowanie antykoagulantów [7]. Ostatnio utworzony rejestr COMPERA dostarczył kolejnych dowodów na poprawę przeżycia u chorych na idiopatyczne PAH, wrodzone PAH i PAH wywołane lekami w wyniku leczenia lekami przeciwkrzepliwymi, sugerując, że stosowanie antykoagulantów przez chorych na powyższe rodzaje PAH przynosi znaczne korzyści. Natomiast nierozstrzygnięta pozostaje kwestia chorych z innymi postaciami PAH, u których nie zaobserwowano efektów terapeutycznych po stosowaniu środków przeciwkrzepliwych [8]. Ponadto wynik tego badania wykazał, że leczenie niedokrwistości i optymalizacja zasobów ustrojowych żelaza może przynieść korzystne efekty u tych chorych [9]. Rekomendacje dotyczące wspomagającego leczenia farmakologicznego wymieniono w tabeli 6. Po wdrożeniu ogólnych zasad postępowania można zainicjować leczenie lekami ukierunkowanymi na leczenie nadciśnienia płucnego, które opisano w kolejnych rozdziałach.

Tabela 6. Rekomendacje dotyczące farmakoterapii wspomagającej [3]

Rekomendacje	Klasa	Poziom
Przewlekłe leczenie tlenem jest zalecane u chorych na PAH, jeśli ciśnienie parcjalne tlenu jest niższe niż 60 mm Hg	I	C
Leczenie moczopędne u chorych na PAH z objawami jawnej niewydolności prawokomorowej i retencją płynu	I	C
Doustne antykoagulanty zalecane są u chorych na idiopatyczne lub dziedzicznie uwarunkowane PAH lub PAH w wyniku stosowania anoreksygenów	IIb	C
Wskazane jest leczenie niedokrwistości i/lub korekta niedoborów żelaza	IIb	C

PAH (*pulmonary arterial hypertension*) — tętnicze nadciśnienie płucne**Tabela 7. Rekomendacje dotyczące stosowania analogów prostacykliny w zależności od klasy czynnościowej według WHO (zaadaptowano z Galie i wsp. [3])**

Leczenie		Klasa i poziom rekomendacji						Pozycja piśmiennictwa
		Klasa WHO II		Klasa WHO III		Klasa WHO IV		
Epoprostenol	Dożylnie	–	–	I	A	I	A	[14, 15]
Iloprost	Wziewny	–	–	I	B	IIb	C	[21]
	Dożylnie*	–	–	IIa	C	IIb	C	[60]
Treprostinil	Podskórnice	–	–	I	B	IIb	C	[17]
	Wziewny*	–	–	I	B	IIb	C	[18]
	Dożylnie	–	–	IIa	C	IIb	C	[19]
	Doustnie*	–	–	II	B	–	–	[20]
Beraprost*		–	–	IIb	B	–	–	[61]

*Nie zatwierdzony przez EMA (*European Medicine Agency*) w momencie publikacji wytycznych ERS [3]

Antagoniści kanału wapniowego

W wyselekcjonowanej grupie chorych na idiopatyczne PAH, dziedzicznie uwarunkowane PAH, lub PAH indukowane lekami, wysokie dawki antagonistów kanału wapniowego (CCB, *calcium channels blockers*) mogą stanowić właściwą opcję terapeutyczną. W celu oceny czy leki z tej grupy mogą być zastosowane należy wykonać badanie reaktywności łożyska naczyniowego w czasie cewnikowania prawego serca. Test ostrej reaktywności naczyniowej wykonuje się z użyciem wdychanego tlenu azotu (NO) 10–20 ppm, ale jako alternatywę można stosować dożylnie epoprostenol, adenozyne lub wziewnie iloprost. Pozytywna odpowiedź oznacza redukcję mPAP o ≥ 10 mm Hg, do osiągnięcia bezwzględnej wartości mPAP ≤ 40 mm Hg, gdy minutowy rzut serca (CO, *cardiac output*) wzrasta lub nie ulega zmianie. Zaledwie około 10% chorych na idiopatyczne PAH spełnia te kryteria [10, 11]. U chorych, którzy podczas cewnikowania prawego serca wykazują pozytywną odpowiedź hemodynamiczną na wybrane leki rozszerzające naczynia, długotrwała terapia antagonistami kanału wapniowego podawanymi

doustnie w dużych dawkach, może wywołać przedłużoną odpowiedź hemodynamiczną i zwiększyć przeżycie [12]. Przebieg choroby w czasie rozpoznania u chorych z pozytywną odpowiedzią w teście ostrej reaktywności naczyniowej jest łżejszy w porównaniu z chorymi z negatywną reakcją. Chorzy z dobrą długotrwałą odpowiedzią na leki z grupy antagonistów kanału wapniowego wykazywali większy spadek mPAP, a po upływie $7,0 \pm 4,1$ roku wszyscy chorzy z wyjątkiem jednego przeżyli i pozostawali nadal w I lub II klasie NYHA, a poprawa hemodynamiczna była nadal wyraźna. W grupie chorych, którzy nie odpowiedzieli na działanie CCB, wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosił 48% [10].

Analogi prostacykliny

Uwolniona przez płytki krwi prostacyklina I2 (PGI2), działająca poprzez cyklazę adenylową, posiada silne właściwości rozszerzające naczynia płucne. Inne mechanizmy działania obejmują: hamowanie agregacji płytek i działanie antyproliferacyjne. Epoprostenol jest pochodną PGI2,

Tabela 8. Rekomendacje dotyczące antagonistów receptora endoteliny w zależności od klasy czynnościowej według WHO (zaadaptowano z Galie i wsp. [3])

Leczenie	Klasa i poziom rekomendacji						Pozycja piśmiennictwa
	Klasa WHO II		Klasa WHO III		Klasa WHO IV		
Ambrisentan	I	A	I	A	IIb	C	[25–27]
Bosentan	I	A	I	A	IIb	C	[17, 22–24, 42]
Macitentan	I	B	I	B	IIb	C	[30]

która wpływa na poprawę wydolności fizycznej, jakości życia, hemodynamiki oraz długotrwałego przeżycia u chorych na PAH [13, 14]. W jednym z badań dotyczących epoprostenolu chorzy na PAH w III lub IV klasie czynnościowej wg NYHA byli randomizowani do leczenia terapią konwencjonalną (warfaryna, leki moczopędne, tlen oraz doustne leki rozszerzające naczynia) lub terapii konwencjonalnej w połączeniu z epoprostenolem. U chorych z grupy przyjmującej epoprostenol nastąpiła poprawa czynnościowa, wydłużenie dystansu w teście 6MWT (362 m po 12 tygodniach w porównaniu z 315 m w punkcie wyjściowym), nastąpił także spadek mPAP i naczyniowego oporu płucnego [15]. Istnieje również termostabilna postać epoprostenolu, ułatwiająca jego użycie, a tym samym wpływająca na poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów [16].

Analogiem prostacykliny jest również treprostinil, który okazał się także skuteczny w leczeniu PAH, poprawiając wydolność fizyczną, klasę czynnościową, hemodynamikę i jakość życia [17]. Lek dostępny jest w postaci iniekcji, a także ciągłego wlewu podskórnego. Badanie wieloośrodkowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazało poprawę tolerancji wysiłkowej (mediana zmiany +10 m [–24 do 47 m; 25–75 percentyl]), oraz brak zmiany w grupie przyjmującej placebo (mediana zmiany 0 m [–44 do 32 m; 25–75 percentyl]). Ponadto, wykazano, że treprostinil wpływał na istotne zmniejszenie nasilenia duszności, objawów nadciśnienia płucnego i poprawiał parametry hemodynamiczne [17]. Warto odnotować fakt, że w miejscu wprowadzenia podskórnego cewnika może wystąpić miejscowy ból. Wziewny [18] lub dożylny [19] treprostinil może być także stosowany u chorych w II i IV klasie czynnościowej. W ostatnim czasie wprowadzono doustną postać treprostinilu, jako leczenie pierwszej linii dla chorych w klasie III [20].

Wziewny iloprost także wykazuje działanie rozszerzające naczynia trwające do 60–120

minut, zmniejszał również nasilenie duszności i poprawiał parametry hemodynamiczne, lecz głównym ograniczeniem okazała się konieczność powtarzania inhalacji od 6 do 9 razy dziennie [21]. W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym placebo, w którym wzięli udział chorzy na PAH w III lub IV klasie czynnościowej według WHO, użyto jako złożonego punktu końcowego dziesięcioprocentowego wzrostu wyniku testu 6MWT oraz poprawę w zakresie klasy czynnościowej w skali NYHA [21]. 17% pacjentów poddanych terapii osiągnęło punkt końcowy, w porównaniu z 4% chorych otrzymujących placebo. Osiągnięto zwiększenie dystansu w teście 6MWT o 59 m. Skutkami ubocznymi był kaszel oraz objawy związane z ogólnoustrojowym rozszerzeniem naczyń. Ponadto, w grupie otrzymującej iloprost częściej niż w grupie otrzymujących placebo występowały omdlenia.

Szlak endoteliny (antagoniści receptora endoteliny, ERA)

Endotelina 1 (ET-1) silnie zwęża naczynia, a wykrycie u chorych z PAH podwyższonego stężenia ET-1 w komórkach śródbłonna naczyniowego i osoczu było przesłanką do zastosowania antagonistów receptora endoteliny (ERA, *endothelin receptor antagonists*). Bosentan był pierwszym antagonistą receptora endoteliny zatwierdzonym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) jako lek do stosowania u chorych na PAH w II–IV klasie czynnościowej [22, 23]. We wstępnych badaniach dotyczących chorych na PAH w przebiegu twardziny w III klasie czynnościowej według WHO wykazano, że u pacjentów z grupy otrzymującej bosentan, znacznej poprawie uległ dystans w teście 6MWT oraz wskaźnik sercowy, zmniejszył się także naczyniowy opór płucny. U chorych, którzy otrzymywali bosentan, zaobserwowano ponadto mniejszy wskaźnik duszności w skali

Borga i poprawę klasy czynnościowej wg WHO [24]. Skuteczność bosentanu została następnie potwierdzona w badaniu *Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy* (BREATHE-1) [17], w którym u chorych na PAH w III i IV klasie czynnościowej w skali NYHA zaobserwowano poprawę w zakresie klasy czynnościowej według WHO, ponadto wykazano wydłużony czas do pogorszenia stanu klinicznego. W grupie przyjmującej bosentan odnotowano częstsze występowanie ośmiokrotnego lub wyższego wzrostu stężenia aminotransferaz, który był zależny od dawki leku — wystąpił on u 2 pacjentów z grupy otrzymującej lek w dawce 125 mg i u 5 chorych przyjmujących 250 mg leku [17]. Pozytywne wyniki przyniosło badanie dotyczące bosentanu wśród chorych w II klasie czynnościowej w skali NYHA [23].

Ambrisentan jest wysoce selektywnym antagonistą ET-A z długim okresem półtrwania, pozwalającym w przypadku chorych na PAH w klasie czynnościowej II i III na dawkowanie raz na dobę. Dane zebrane w dwóch badaniach wykazały, że ambrisentan przyjmowany przez chorych na PAH przez okres dłuższy niż 12 tygodni istotnie poprawiał dystans sześciominutowego marszu. W badaniu będącym rozwinięciem poprzednich także potwierdzono, że kontynuacja leczenia przez okres dwóch lat wiązała się z długotrwałą poprawą wydolności wysiłkowej i mniejszym ryzykiem pogorszenia stanu klinicznego oraz zgonu [25]. Po wykazaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa i skuteczności w początkowym badaniu oceniającym optymalną dawkę leku [26], które wykazało poprawę parametrów hemodynamicznych krążenia płucnego, przeprowadzono dwa kolejne randomizowane badania z grupą kontrolną ARIES-1 i ARIES-2 (ARIES-1, 5 mg, 10 mg, placebo; ARIES-2, 2,5 mg, 5 mg, placebo) [27]. Oba badania wykazały poprawę dystansu w teście 6MWT, a badanie ARIES-2 ujawniło istotne wydłużenie czasu do pogorszenia stanu klinicznego. Znaczną poprawę klasy czynnościowej wg WHO stwierdzono w badaniu ARIES-1, odnotowano poprawę w tym zakresie również w badaniu ARIES-2, choć w tym badaniu wyniki nie były istotne statystycznie.

Macitentan jest najnowszym antagonistą receptora endoteliny zatwierdzonym przez FDA. Wykazano, że istotnie zmniejsza on ryzyko chorobowości i umieralności w okresie leczenia i poprawia dystans w teście 6MWT i klasę czynnościową w skali NYHA [28]. Macitentan jest blokerem receptora tkankowego endoteliny, który hamuje wiązanie ET-1 z receptorami ET-A i ET-B. Został zatwierdzony przez FDA jako lek na

nadciśnienie płucne klasy II i III w skali NYHA. Jest związkiem lipofilnym z grupy sulfonamidów zmniejszającym opór naczyniowy w wyniku lepszej penetracji tkankowej i wydłużonego wiązania z receptorami ET-A/ET-B w komórkach mięśni gładkich płucnych naczyń tętniczych [29].

Badanie SERAPHIN było badaniem randomizowanym, długoterminowym, z grupą kontrolną. Jego celem było ustalenie bezpieczeństwa i skuteczności macitentanu w zakresie wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia stanu klinicznego oraz wpływu na śmiertelność ogólną u chorych z objawowym tętniczym nadciśnieniem płucnym. Pacjenci byli poddani terapii macitentanem przez okres do 42 miesięcy, 250 losowo wybranych osób otrzymywało placebo, 250 osób — 3 mg macitentanu raz dziennie i 242 osoby — przyjmowało lek w dawce 10 mg na dobę. Zarówno w dawce 3 mg, jak i 10 mg, macitentan osiągnął pierwszorzędowe punkty końcowe, zmniejszając w porównaniu z placebo, ryzyko chorobowości/umieralności w okresie leczenia [30].

Odnotowano, że w grupie przyjmującej dawkę 10 mg, ryzyko zmniejszyło się o 45% ($p < 0,0001$), zaś w grupie przyjmującej 3 mg o 30% ($p = 0,01$). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę dystansu w teście 6MWT w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii, a także zmianę klasy czynnościowej w skali NYHA i czasu do zgonu lub hospitalizacji z powodu PAH. Okazało się, że te punkty końcowe także zależą od dawki leku ($p < 0,05$ dla każdej z dawek) [30].

Zdarzenia niepożądane i przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych były porównywalne we wszystkich grupach. Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem macitentanu obejmowały ból głowy i zapalenie nosogardła. Stężenie aminotransferaz trzykrotnie większe od górnej granicy normy stwierdzono u 4,5% chorych, którzy otrzymywali placebo, u 3,6% chorych przyjmujących 3 mg macitentanu i u 3,4% chorych przyjmujących macitentan w dawce 10 mg [30].

Szlak tlenu azotu (inhibitory fosfodiesterazy 5)

Tlenek azotu (NO) jest krótko działającą endogenną cząsteczką, która odgrywa kluczową rolę w regulacji napięcia mięśni gładkich naczyń, prowadząc do rozszerzenia światła naczynia, ma również działanie antyproliferacyjne. Tlenek azotu przenika przez błonę komórkową i aktywuje rozpuszczalną cyklazę guanylową, zwiększając produkcję cyklicznego guanozynomonofosfo-

Tabela 9. Rekomendacje dotyczące inhibitorów fosfodiesterazy 5 w zależności od klasy czynnościowej według WHO (zaadaptowano z Galie i wsp. [3])

Leczenie	Klasa i poziom rekomendacji						Pozycja piśmiennictwa
	Klasa WHO II	A	Klasa WHO III	I	A	Klasa WHO IV	
Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	[32, 33]
Tadalafil	I	B	I	B	IIb	C	[34]
Vardenafil*	IIb	B	IIb	B	IIb	C	[51]

*Nie zatwierdzony przez EMA (European Medicine Agency) w momencie publikacji wytycznych ERS [3]

ranu (*cyclic guanosine monophosphate, cGMP*). Fosfodiesteraza typu 5 (PDE-5) jest enzymem degradującym cGMP obecnym w dużych ilościach w płucach, płytkach krwi i w komórkach mięśni gładkich naczyń, a jego aktywacja prowadzi do zwężenia naczyń. Sildenafil, pierwszy lek z grupy PDE-5 zatwierdzony do leczenia PAH, jest zalecany chorym z objawami II–III klasy czynnościowej. U pacjentów przyjmujących ten lek zaobserwowano poprawę w zakresie objawów, dystansu w teście 6MWT, a także klasy czynnościowej [26]. Badania kliniczne wykazały, że u chorych na PAH sildenafil wpłynął na polepszenie parametrów hemodynamicznych krążenia płucnego i wydolności wysiłkowej.

Jednym z pierwszych badań było badanie krzyżowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, którym objęto 22 chorych leczonych początkowo przez 6 tygodni sildenafiliem lub placebo, u których po 6 tygodniach zamieniono stosowane substancje. Pierwszorzędownym punktem końcowym była tolerancja wysiłku [32]. U pacjentów otrzymujących sildenafil zaobserwowano poprawę tolerancji wysiłku (wydłużenie czasu wysiłku), podczas gdy u chorych otrzymujących placebo wykazano spadek tolerancji wysiłkowej. Odnotowano także poprawę wskaźnika sercowego ocenionego w badaniu echokardiograficznym, zmniejszenie duszności i zmęczenia, objawów wpływających na jakość życia, chociaż nie zauważono istotnego zmniejszenia szacowanego ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej (PASP, *pulmonary artery systolic pressure*).

Badaniem, w którym wykazano kliniczną skuteczność sildenafilu, było SUPER-1 [33] — wieloośrodkowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, w którym uczestniczyło 278 chorych na PAH. Podłoże PAH było w przypadku tego badania niejasne, związane z chorobą tkanki łącznej lub z leczonymi wrodzonymi przeciekami z krążenia systemo-

wego do krążenia płucnego. Większość chorych należała do II (39% osób) lub III (58% osób) klasy czynnościowej według WHO. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej placebo lub sildenafil w dawce 20 mg, 40 mg lub 80 mg trzy razy dziennie przez okres 12 tygodni. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana dystansu w teście sześciominutowego marszu po 12 tygodniach leczenia w porównaniu ze stanem wyjściowym. Po upływie 12 tygodni nastąpiło znaczne wydłużenie przebytego dystansu w teście chodu o 45 m, 46 m i 50 m odpowiednio we wszystkich trzech grupach przyjmujących różne dawki leku. Stwierdzono, że w porównaniu z placebo, sildenafil poprawiał wydolność wysiłkową we wszystkich trzech grupach. W badaniu odnotowano także istotną poprawę parametrów hemodynamicznych (\downarrow mPAP, \uparrow CI, \downarrow PVR) oraz zmianę klasy czynnościowej, bez istotnego wydłużenia czasu do pogorszenia stanu klinicznego lub zmiany w punktacji skali duszności Borga (*Borg dyspnea index, BDI*) [33].

Tadalafil jest drugim inhibitorem PDE-5 zatwierdzonym jako lek dla chorych na PAH z grupy I według WHO. Pierwszym przeprowadzonym na szeroką skalę badaniem oceniającym skuteczność tadalafilu było badanie PHIRST [34]. Trwające 16 tygodni wieloośrodkowe badanie, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, objęło 405 chorych (grupa I wg WHO, II lub III klasa czynnościowa), którzy przyjmowali albo bosentan, albo lek badany w jednym z pięciu ramion. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup przyjmujących dziennie 2,5, 10, 20, 40 mg leku lub do grupy otrzymującej placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było wykrycie zmiany dystansu pokonanego w teście 6MWT w porównaniu ze stanem wyjściowym. Drugorzędowymi mierzonymi punktami końcowymi była klasa czynnościowa WHO, zmiany hemodynamiczne, skala duszności Borga i jakość

życia. W grupie chorych przyjmujących tadalafil osiągnięto poprawę dystansu w teście 6MWT. Ponadto stwierdzono mniejszą liczbę przypadków pogorszenia stanu klinicznego, mniej hospitalizacji i istotną poprawę jakości życia zależnej od stanu zdrowia. W żadnym ramieniu badania nie odnotowano poprawy nasilenia duszności ocenianej w skali Borga lub klasyfikacji WHO, co było także zgodne z wynikami innych badań. Rekomendacje przedstawiono w tabeli 9.

Stymulator rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej (sGC)

Riociguat jest bezpośrednim stymulatorem cyklicznej guanylowej zatwierdzonym przez FDA. Stabilizuje on wiązanie NO z rozpuszczalną cykliczną guanylową i bezpośrednio stymuluje rozpuszczalną cykliczną guanylową, zwiększając produkcję cyklicznego guanozynomonofosforanu (*cyclic guanosine monophosphate*, *cGMP*) i powodując rozszerzenie naczyń [35]. Dodatkowo, zwiększając stężenie cGMP i działając synergistycznie z NO działa antyagregacyjne, antyproliferacyjne i rozszerza naczynia [36,37].

PATENT-1 było badaniem fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym poprawie uległ 6-minutowy dystans marszu zarówno u chorych uprzednio nieleczonych, jak i u chorych przyjmujących wcześniej ERA lub prostanoidy (wzrost o 30 m w grupie przyjmującej dawkę maksymalną 2,5 mg, spadek średnio o 6 m w grupie przyjmującej placebo (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów — 36 m; 95% przedział ufności — 20–52 m; $P < 0,001$). Nastąpiła znaczna poprawa w zakresie naczyniowego oporu płucnego, stężenia NT-proBNP, klasy czynnościowej WHO, czasu do pogorszenia stanu klinicznego i skali duszności Borga [38]. Riociguat jest lekiem dobrze tolerowanym, a najczęściej spotykanymi objawami ubocznymi są bóle i zawroty głowy, które zaobserwowano u jednej czwartej pacjentów. Innymi częstymi efektami ubocznymi są zaburzenia żołądkowe, obrzęki kończyn dolnych, katar i nudności. Warto podkreślić, że riociguat jest metabolizowany poprzez szlak cytochromu p-450, w szczególności CYP1A1. Z tego powodu chorzy palący papierosy mogą wymagać zwiększonej dawki leku, ponieważ CYP1A1 jest indukowany przez obecne w dymie papierosowym substancje chemiczne [39].

Ponadto riociguat jest jedynym zatwierdzonym lekiem dla grupy IV według WHO z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) [40]. W wytycznych ERS

przypisano poziom rekomendacji IB dla leczenia chorych w klasie czynnościowej WHO II i III, oraz IIb-C dla chorych w klasie czynnościowej IV [3].

Terapia skojarzona

Biorąc pod uwagę istnienie wielu sposobów leczenia PAH, możliwe są terapie wykorzystujące więcej niż jeden lek. Wiadomo, że około 36% chorych przechodzi terapię skojarzoną i około 9% chorych terapię składającą się z trzech leków [41]. Randomizowane badanie z grupą kontrolną BREATHE-2 było pierwszym, w którym oceniano wyniki terapii skojarzonej stosowanej od początku leczenia. W badaniu tym nie wykazano znaczących korzyści z łączenia epoprostenolu i bosentanu u chorych rozpoczynających leczenie, w porównaniu z monoterapią epoprostenolem [42]. Natomiast w niedawno przeprowadzonym badaniu AMBITION, początkową terapię tadalafillem i ambrisentanem oceniono wyżej niż monoterapię; wykazano także 50-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego oraz zwiększenie dystansu w teście 6MWT i zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu PAH [43]. Nadal nie jest jednak pewne, czy terapia skojarzona stosowana od początku daje lepsze wyniki odległe w porównaniu z terapią sekwencyjną, polegającą na dodaniu kolejnego leku w przypadku słabej odpowiedzi na pojedynczy lek. Rekomendacje wymieniono w tabeli 10.

Po rozpoczęciu ukierunkowanej terapii PAH, stan chorych jest ponownie oceniany po 3–6 miesiącach. Aby sprawdzić, czy chory reaguje na stosowany lek, należy wziąć pod uwagę określone parametry. Odpowiedź kliniczna jest oparta między innymi na ocenie ogólnego samopoczucia pacjenta, klasy czynnościowej według WHO, wydolności wysiłkowej, szacunkowej ocenie ciśnienia płucnego w badaniu echokardiograficznym, dystansie w teście 6MWT. W przypadku, gdy odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, można włączyć drugi lub trzeci lek. Przeprowadzona metaanaliza wykazała efektywność terapii skojarzonej [44]. Wiele badań dotyczyło sekwencyjnej terapii skojarzonej, jak na przykład badanie STEP, w którym chorym przyjmującym bosentan dołączono wziewny iloprost. Pomimo niewielkiej liczebności grupy badanej, wyniki badania wykazały, że włączenie wziewnego iloprostu do wcześniejszej monoterapii bosentanem u chorych na PAH ze zmniejszoną wydolnością wysiłkową jest bezpieczne i skuteczne (poprawa o 26 m w teście 6MWT) [45]. Podobnie w badaniu TRIUMF I wykazano, że w przypadku chorych na PAH, u których w trakcie leczenia bosentanem

Tabela 10. Rekomendacje dotyczące terapii złożonej w tętnicznym nadciśnieniu płucnym w zależności od klasy czynnościowej według WHO (zaadaptowano z Galie i wsp. [3])

Leczenie	Klasa i poziom rekomendacji						Pozycja piśmiennictwa
	Klasa WHO II		Klasa WHO III		Klasa WHO IV		
Ambrisentan + tadalafil	I	B	I	B	IIb	C	[43]
Inne ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C	—
Bosentan + sildenafil + epoprostenol	—	—	IIa	C	IIa	C	[62]
Bosentan + epoprostenol	—	—	IIa	C	IIa	C	[63]

ERA (*endothelin receptor antagonist*) — antagonist receptora endoteliny; PDE-5i (*phosphodiesterase 5 inhibitor*) — inhibitor fosfodiesterazy 5

Tabela 11. Rekomendacje dotyczące terapii sekwencyjnej u chorych na tętnicze nadciśnienie płucne w zależności od klasy czynnościowej według WHO (zaadaptowano z Galie i wsp. [3])

Kombinacja	Klasa i poziom rekomendacji						Pozycja piśmiennictwa
	Klasa WHO II		Klasa WHO III		Klasa WHO IV		
Macitentan dodany do sildenafilu	I	B	I	B	IIa	C	[30]
Riociguat dodany do bosentanu	I	B	I	B	IIa	C	[38]
Selexipag* dodany do ERA i/lub PDE-5i	I	B	I	B	IIa	C	[49, 50]
Sildenafil dodany do epoprostenolu	—	—	I	B	IIa	B	[64]
Wziewny treprostinil dodany do sildenafilu lub bosentanu	IIa	B	IIa	B	IIa	C	[18]
Wziewny iloprost dodany do bosentanu	IIb	B	IIb	B	IIb	C	[45]
Tadalafil dodany do bosentanu	IIa	C	IIa	C	IIa	C	[34]
Ambrisentan dodany do sildenafilu	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[65]
Bosentan dodany do epoprostenolu	—	—	IIb	C	IIb	C	[66]
Bosentan dodany do sildenafilu	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[67, 68]
Sildenafil dodany do bosentanu	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[68]
Inne kombinacje dwu- i trójlekowe	IIb	C	IIb	C	IIb	C	—
Riociguat dodany do sildenafilu lub innego PDE-5i	III	B	III	B	III	B	[48]

*Niezatwierdzony przez EMA (*European Medicine Agency*) w momencie publikacji wytycznych ERS [3]; ERA (*endothelin receptor antagonist*) — antagonist receptora endoteliny; PDE-5i (*phosphodiesterase 5 inhibitor*) — inhibitor fosfodiesterazy 5

lub sildenafilem utrzymują się objawy, włączenie do terapii wziewnego treprostinilu poprawia wydolność wysiłkową, jakość życia, a także jest bezpieczne i dobrze tolerowane [18]. Z kolei w innych badaniach wykazano, że włączenie antagonisty receptora endoteliny — macitentanu do dotychczasowej terapii znacznie opóźniło wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z PAH [30], zaś dodanie bosentanu do terapii sildenafilem w badaniu COMPASS-2 poprawiało wydolność wysiłkową w 16 tygodniu terapii, lecz nie spełniło innych pierwszorzędowych punktów końcowych [46].

Rekomendacje ERS dotyczące skuteczności złożonej terapii sekwencyjnej umieszczono w tabeli 11.

Interakcje leków

U większości chorych z cechami ciężkiego tętniczego nadciśnienia płucnego, u których stosuje się terapię skojarzoną często już od początku leczenia, stosowanie wielu leków o różnych punktach uchwytu zwiększa ryzyko interakcji. Znajomość i przewidywanie tych interakcji jest zadaniem lekarza.

Te rozważania powinny dotyczyć również chorych leczonych pojedynczym lekiem. Sildena-

Tabela 12. Potencjalne interakcje pomiędzy lekami obniżającymi ciśnienie w tętnicy płucnej a innymi lekami

	Statyny	Sulfonamidy	RTI	Inhibitory proteaz	Af	Cyclos.	HC
Analogi prostacyklin							
Epoprostenol	–	–	–	–	–	–	–
Treprostinil	–	–	–	–	–	–	–
Iloprost	–	–	–	–	–	–	–
Inhibitory fosfodiesterazy 5							
Sildenafil	–	X	–	X	X	–	–
Tadalafil	–	X	–	X	X	–	–
Rozpuszczalne stimulatory cyklazy guanylowej							
Riociguat	X	X	–	X	X	X	–
Antagoniści receptora endoteliny							
Bosentan	X	X	X	X	X	X	X
Ambrisentan	–	–	–	X	–	X	–
Macitentan	–	–	–	X	–	X	–

Wszystkie dane pochodzą z bazy informacyjnej FDA; RTI (*reverse transcriptase inhibitor*) — inhibitory odwrotnej transkryptazy; X — znane interakcje; – — brak znanych interakcji lub interakcje nieistotne klinicznie; Cyclos — cyklosporyna A; Af — leki przeciwgrzybicze

fil jest metabolizowany przez CYP3A4 i CYP2C9. W przypadku stosowania substratów i inhibitorów CYP3A4 oraz substratów CYP3A4 wraz z beta-adrenolitykami dochodzi do zwiększenia biodostępności sildenafilu. Leki indukujące CYP3A4, takie jak barbiturany, rifampicyna i dziurawiec, mogą obniżać stężenie sildenafilu i powinny być stosowane z ostrożnością. Wzrost stężenia sildenafilu może być nieznacznie zwiększony w wyniku spożywania świeżego soku grejfrutowego, ponieważ jest on słabym inhibitorem CYP3A4 [3].

Bosentan indukuje izoenzymy CYP3A4 i CYP2C9 cytochromu P450. Stężenia w surowicy leków metabolizowanych przez te izoenzymy mogą ulec obniżeniu w wyniku jednoczesnego stosowania bosentanu. Warto zauważyć, że kombinacja silnego inhibitora CYP3A4 (ketokonazol, ritonawir) lub inhibitora CYP2C9 (na przykład amiodaron, flukonazol) z bosentanem może spowodować znaczący wzrost stężenia bosentanu w surowicy i z tego powodu łączenie tych leków jest przeciwwskazane. Teoretycznie interakcje mogą zachodzić zarówno z różnymi lekami przeciwgrzybiczymi, jak i z lekami immunosupresyjnymi. W tabeli 12 przedstawiono specyficzne leki stosowane w terapii PAH i możliwe interakcje z często stosowanymi lekami.

Obecnie, gdy leczenie skojarzone różnymi lekami stosowanymi w leczeniu PAH staje się coraz bardziej powszechne, należy pamiętać o kilku kombinacjach leków, których na pewno powinno się unikać. Wykazano, że jednoczesne stosowanie

bosentanu (ERA) z sildenafilem (inhibitor PDE-5) istotnie obniża stężenie sildenafilu w surowicy [47]. Ponadto w badaniu PATENT PLUS stwierdzono, że dodanie stymulatora rozpuszczalnej cyklazy guanylowej, riociguatu do wcześniej stosowanego sildenafilu prowadziło od zwiększenia ryzyka przerwania leczenia z powodu hipotensji, poważnych zdarzeń niepożądanych i zgonów [48]. Z tego powodu jednoczesne stosowanie riociguatu z inhibitorami PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil i vardenafil) jest przeciwwskazane. W tabeli 13 przedstawiono najbardziej typowe dawkowanie leków.

Leki przyszłości

Ściana naczyniowa jest podstawowym celem leków stosowanych w leczeniu PAH. Bieżące badania koncentrują się na istniejących szlakach prostacykliny i tlenku azotu. Selexipag jest doustnym, selektywnym agonistą receptora prostacykliny, aktualnie oczekującym na zatwierdzenie przez FDA. W badaniu przeprowadzonym przez Simonneau i wsp. odnotowano, że stosowanie selexipagu przez chorych już przyjmujących ERA lub inhibitor PDE-5, przyniosło 30,5% redukcję średniego naczyniowego oporu płucnego, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, oraz systemowego oporu naczyniowego, a także wzrost wskaźnika sercowego [49]. Oficjalne wyniki wieloośrodkowego badania fazy III GRIPHON, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą

Tabela 13. Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Klasy leków, ich przedstawiciele oraz typowe dawkowanie	Objawy niepożądane
Inhibitory fosfodiesterazy 5	
Sildenafil Doustnie: 5mg lub 20 mg 3 × dziennie; przerwa między dawkami 4–6 godzin IV: 2,5-mg lub 10-mg bolus 3 × dziennie	Krwawienie z nosa, bóle głowy, dyspepsja, uderzenia gorąca, bezsenność, rumień, nasilenie duszności, zapalenie błony śluzowej nosa i/lub zatok, bóle mięśni, gorączka, parestezje; obniżenie ciśnienia tętniczego, utrata wzroku i głuchota, priapizm, przełom żylny-okluzyjny
Tadalafil 40 mg 1 × dziennie. CrCl 31–80 ml/min: początkowo 20 mg 1 × dziennie, zwiększyć do 40 mg 1 × dziennie w przypadku dobrej tolerancji. CrCl < 30 ml/min: niezalecany	Bóle głowy, bóle mięśni, zapalenie nosogardła, uderzenia gorąca, infekcje oddechowe, ból, nudności, dyspepsja, nieżyt zatok; obniżenie ciśnienia tętniczego, nagła utrata słuchu lub wzroku, priapizm
Stymulator rozpuszczalnej cykloazy guanylowej (sGC) Riociguat 0,5–2,5 mg dziennie w trzech dawkach	Obniżenie ciśnienia tętniczego, bóle głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Antagoniści receptora endoteliny	
Ambrisentan 5–10 mg dziennie	Obrzęki obwodowe, niedrożność nosa, zapalenie zatok, uderzenia gorąca, podwyższenie enzymów wątrobowych; obniżenie jakości nasienia, zmiany hematologiczne
Bosentan < 40 kg: 62,5 mg 2 × dziennie. > 40 kg: Początkowo 62,5 mg 2 × dziennie przez 4 tygodnie, potem 125 mg 2 × dziennie, rano i wieczorem	Hepatotoksyczność, infekcje układu oddechowego, bóle głowy, obrzęki, bóle w klatce piersiowej, omdlenia, uderzenia gorąca, obniżenie ciśnienia tętniczego, zapalenie zatok, bóle stawów, podwyższenie enzymów wątrobowych, kołatania serca, niedokrwistość; obniżenie jakości nasienia
Macitentan 10 mg 1 × dziennie	Hepatotoksyczność, niedokrwistość, uczucie pustki w głowie, bóle głowy, infekcje układu moczowego
Analogi prostacykliny	
Treprostinil IV/SC: 1–10 mg/ml we wlewie. Doustnie — 0,125 mg, 0,25 mg, 1 mg, 2,5 mg 2 × dziennie, miareczkować w górę. Wziewnie — 1,74 mg w 2,9 ml 3 wdechy leku w czasie jednej sesji, 4 × dziennie	Reakcje związane z wlewem/miejscowy ból, bóle głowy, biegunka, nudności, bóle szczęki, rozszerzenie naczyń, zawroty, obrzęki, świąd, obniżenie ciśnienia tętniczego
Epoprostenol IV: 2 nanogramy/kg/min; zwiększać dawkę o 2 nanogramy/kg/min co ≥ 15 minut aż do uzyskania reakcji lub wytworzenia tolerancji	Bóle głowy, bóle szczęki, uderzenia gorąca, zaburzenia przewodzenia pokarmowego, objawy grypopodobne, niepokój, zawroty głowy, tachykardia, bóle mięśni
Iloprost 10 mcg/ml, 20 mcg/ml; roztwór do inhalacji 1 nebulizacja 6–9 × na dobę (nie częściej niż co 2 godziny) IV: 1 mg/ml do wlewów	Rozszerzenie naczyń, kaszel, bóle głowy, katalipsja, bezsenność, zaburzenia przewodzenia pokarmowego, obniżenie ciśnienia tętniczego, objawy grypopodobne, bóle pleców, wzrost GGT, fosfatazy alkalicznej, ból języka, kołatania serca, omdlenia, kurcze mięśni, krwioplucie, zapalenie płuc, niewydolność serca, ból w klatce piersiowej, tachykardia nadkomorowa, duszność, obrzęki obwodowe, niewydolność nerek

* Wszystkie dane pochodzą z bazy informacyjnej *Food and Drug Administration*

placebo, w którym wzięło udział 1156 chorych wskazują, że selexipag redukuje ryzyko choroby i śmiertelności w porównaniu z placebo o 40%, a efekty terapii były niezależne od wieku, płci, etiologii, wyjściowej klasy czynnościowej i stosowanej podstawowej terapii nadciśnienia płucnego [50]. Mimo braku aprobaty EMA, opublikowane wytyczne ERS rekomendują selexipag dla chorych w klasie czynnościowej WHO II i III (rekomendacja I-B).

Kolejnym badanym lekiem jest wardenafil uważany za inhibitor PDE-5. Od innych dostępnych na rynku inhibitorów PDE-5 różni się krótkim czasem efektywnym i nieznacznie dłuższym od sildenafilu czasem półtrwania. Wynik badania EVALUATION przeprowadzonego przez Jing i wsp., którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności wardenafilu, wykazał, że jest on dobrze tolerowany przy stosowaniu dwa razy na dobę; zaobserwowano także zwiększenie dystan-

su w teście 6MWT, wzrost wskaźnika sercowego, oraz spadek średniego tętniczego ciśnienia płucnego oraz naczyniowego oporu płucnego [51].

Choć lek nie doczekał się jeszcze rekomendacji EMA, wytyczne ERS rekomendują jego stosowanie u chorych w klasie czynnościowej WHO II i III (poziom rekomendacji IIB) oraz w klasie IV (poziom rekomendacji IIB-C) [3].

Nowym lekiem, którego mechanizm działania wykracza poza tradycyjne opisane wcześniej szlaki jest metylan bardoksolonu. Jest on aktywatorem Nrf2 i supresorem NF-κB, który ingeruje w dysfunkcyjne ścieżki związane z zapaleniem, metabolizmem i produkcją energii w komórce, wykazuje ponadto korzystne działanie na funkcję śródbłonna, ma działanie antyproliferacyjne i hamujące włóknienie [52]. LARIAT jest badaniem 2 fazy, randomizowanym i kontrolowanym placebo, zaplanowanym w celu oszacowania optymalnej dawki, którego celem była ocena wydolności wysiłkowej i bezpieczeństwa leczenia u chorych przyjmujących przewlekle i w stałych dawkach inne leki obniżające ciśnienie w tętnicy płucnej (terapia podstawowa). Metylan bardoksolonu dodany do doustnej terapii podstawowej istotnie zwiększał dystans w teście 6-minutowego chodu (po korekcie na placebo) i był dobrze tolerowany w dawkach do 10 mg [53].

Przeprowadzono również badania eksploracyjne leków działających na trzy ścieżki inne niż wymienione powyżej, ale wyniki nie były satysfakcjonujące. Były to badania z wziewnym wazoaktywnym peptydem jelitowym, inhibitorami kinaz tyrozynowych (inhibitory płytkopochodnego czynnika wzrostu) i z antagonistami serotoniny [3]. Leki te nie powinny być stosowane.

Czynniki nefarmakologiczne

Ponieważ nie ma obecnie leku, który byłby w pełni skuteczny w leczeniu PAH, zaleca się wspomaganie wyżej wymienionych opcji farmakoterapii ćwiczeniami fizycznymi oraz rehabilitacją oddechową [54]. Udowodniono, że te nefarmakologiczne metody wspomagające zwiększają wydolność wysiłkową, poprawiają klasę czynnościową według WHO, zwiększają szczytowe zużycie tlenu i zwalniają częstość pracy serca w spoczynku [55, 56]. Stwierdzono także, że wysiłek może poprawić jakość życia zależną od stanu zdrowia (HRQoL, *health related quality of life*) [30], zmniejszyć występowanie depresji oraz zmęczenia [57], objawy które w znacznym stopniu decydują o ogólnym samopoczuciu chorego. Zbyt intensywna aktywność fizyczna prowadząca

do znacznego nasilenia objawów nie jest jednak zalecana u chorych na PAH.

Stosowanie specyficznych leków w terapii PAH spowodowało wydłużenie czasu do skierowania do transplantacji płuc. Transplantacja jest jednak nadal ważną metodą leczenia u chorych nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne [58]. Odległe wyniki leczenia farmakologicznego nie są jednoznaczne. Transplantacja płuc powinna być opcją terapeutyczną dla tych chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie farmakologiczne i którzy pozostają w III lub IV klasie czynnościowej według WHO, co często obserwuje się u chorych na nadciśnienie płucne w przebiegu chorób śródmiąższowych płuc [59].

Wnioski

Tętnicze nadciśnienie płucne jest rzadką i wyniszczającą chorobą, do której dochodzi w wyniku bezpośredniego uszkodzenia naczyń płucnych i łożyska naczyniowego. Obecnie nie ma w pełni skutecznego leku na PAH, dostępne są już jednak środki farmakologiczne korzystnie wpływające na jego przebieg. Istnieje wiele leków o różnych mechanizmach działania, które prowadzą do rozszerzenia naczyń. Po potwierdzeniu ostatecznego rozpoznania cewnikowaniem prawego serca, należy wybrać odpowiednią opcję terapeutyczną, biorąc pod uwagę aktualnie stosowane leki oraz stan zdrowia chorego.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655–1665.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I i wsp. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34–41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL i wsp. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*, 2015. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.
- McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS i wsp. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D73–81. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.034.
- Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T i wsp. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682–1687.
- Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 577.
- Hoeper MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 1446–1449.

8. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA i wsp. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014; 129: 57–65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526.
9. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M i wsp. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 300–309. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.057.
10. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X i wsp. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
11. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A i wsp. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40S–47S.
12. Malhotra R, Hess D, Lewis GD, Bloch KD, Waxman AB, Semigran MJ. Vasoreactivity to inhaled nitric oxide with oxygen predicts long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2011; 1: 250–258.
13. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477–1482.
14. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD i wsp. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–434.
15. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA i wsp. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–301.
16. Fuentes A, Coralic A, Dawson KL. A new epoprostenol formulation for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 1389–1393. doi: 10.2146/ajhp110687.
17. Simonneau G, Barst RJ, Galie N i wsp. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800–804.
18. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ i wsp. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915–1922. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.027.
19. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K i wsp. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 137–149. doi: 10.1016/j.healun.2009.09.005.
20. Jing ZC, Parikh K, Pulido T i wsp. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013; 127: 624–633. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.124388.
21. Olschewski H, Simonneau G, Galie N i wsp. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329.
22. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN i wsp. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 124: 247–254.
23. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M i wsp. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–2100. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8.
24. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O i wsp. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–1123.
25. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H i wsp. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1971–1981. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.033.
26. Galie N, Badesch D, Oudiz R i wsp. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529–535.
27. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ i wsp. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010–3019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
28. Montani D, Günther S, Dorfmueller P i wsp. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 97. doi: 10.1186/1750-1172-8-97.
29. Iglarz M, Binkert C, Morrison K i wsp. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327: 736–745. doi: 10.1124/jpet.108.142976.
30. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN i wsp. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–818. doi: 10.1056/NEJMoa1213917.
31. Kass DA, Takimoto E, Nagayama T, Champion HC. Phosphodiesterase regulation of nitric oxide signaling. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 303–314.
32. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149–1153.
33. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A i wsp. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157.
34. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA i wsp. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274.
35. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Haskó G, Schmidt HH, Stasch JP. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 755–768.
36. Stasch JP, Hobbs AJ. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 277–308. doi: 10.1007/978-3-540-68964-5_13.
37. Grimminger F, Weimann G, Frey R i wsp. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 785–792. doi: 10.1183/09031936.00039808.
38. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F i wsp. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–340. doi: 10.1056/NEJMoa1209655.
39. Khaybullina D, Patel A, Zerilli T. Riociguat (adempas): a novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *P T* 2014; 39: 749–758.
40. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F i wsp. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–329. doi: 10.1056/NEJMoa1209657.
41. McGoon MD, Barst RJ, Doyle RL i wsp. Reveal registry: Treatment history and treatment at baseline. *Chest* 2007; 132: 631–631.
42. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM i wsp. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353–359.
43. Galie N, Barberà JA, Frost AE i wsp. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1413687.
44. Fox BD, Shimony A, Langleben D. Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1177–1182. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.021.
45. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A i wsp. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257–1263.
46. McLaughlin VV, Channick R, Ghofrani HA i wsp. Effect of bosentan and sildenafil combination therapy on morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension (pah): Results from the compass-2 study. *Chest* 2014; 146: 860A-860A.

47. 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.
48. Galie N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 45: 1314–1322. doi: 10.1183/09031936.00105914.
49. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 874–880.
50. McLaughlin VV, Channick R, Chin K i wsp. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the griphon study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (10_S).
51. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY i wsp. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1723–1729. doi: 10.1164/rccm.201101-0093OC.
52. Chin MP, Reisman SA, Bakris GL i wsp. Mechanisms contributing to adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease treated with bardoxolone methyl. *Am J Nephrol* 2014; 39: 499–508. doi: 10.1159/000362906.
53. Oudiz R, Meyer C, Chin M i wsp. Initial data report from “LARIAT”: A phase 2 study of bardoxolone methyl in pah patients on stable background therapy. *Chest* 2015; 148: 639A-639A.
54. Sahni S, Capozzi B, Iftikhar A, Sgouras V, Ojrzanowski M, Talwar A. Pulmonary rehabilitation and exercise in pulmonary arterial hypertension: An underutilized intervention. *J Exerc Rehabil* 2015; 11: 74–79. doi: 10.12965/jer.150190.
55. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A i wsp. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 2011; 81: 394–401. doi: 10.1159/000322475.
56. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N i wsp. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 84–92. doi: 10.1183/09031936.00123711.
57. Talwar A, Sahni S, John S, Verma S, Cárdenas-García J, Kohn N. Effects of pulmonary rehabilitation on Fatigue Severity Scale in patients with lung disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82: 534–540. doi: 10.5603/PiAP.2014.0070.
58. Keogh AM, Mayer E, Benza RL i wsp. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S67–77. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.016.
59. Szturmowicz M, Kacprzak A, Błasińska-Przerwa K, Kuś J. Pulmonary hypertension in the course of diffuse parenchymal lung diseases — state of art and future considerations. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015; 83: 312–323. doi: 10.5603/PiAP.2015.0051.
60. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80: 151–155.
61. Galie N, Humbert M, Vachiéry JL i wsp. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496–1502.
62. Sitbon O, Jaïs X, Savale L i wsp. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1691–1697. doi: 10.1183/09031936.00116313.
63. Kemp K, Savale L, O’Callaghan DS i wsp. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 150–158. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.002.
64. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N i wsp. 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.
65. Badesch DB, Feldman J, Keogh A i wsp. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: 93–99. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00279.x.
66. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jaïs X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 589–595.
67. McLaughlin VV, Channick RN, Ghofrani HA i wsp. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405–413. doi: 10.1183/13993003.02044-2014
68. Dardi F, Manes A, Palazzini M i wsp. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J* 2015; 46: 414–421. doi: 10.1183/09031936.00209914.