

Monika Szturmowicz, Aneta Kacprzak, Jan Kuś

I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Nadciśnienie płucne w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc — czy leczenie ukierunkowane na PAH przynosi korzyści?

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Szturmowicz M, Kacprzak A, Kuś J. Pulmonary hypertension in diffuse parenchymal lung diseases — is there any benefit of PAH-specific therapy? *Adv. Respir. Med.* 2017; 85: 216–223. doi: 10.5603/ARM.2017.0036

Streszczenie

Nadciśnienie płucne (PH) jest rozpoznawane u 40–50% chorych w końcowym stadium rozsiańszych śródmiąższowych chorób płuc (DPLD) i wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania. Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają w tej grupie chorych najbardziej optymalne leczenie DPLD oraz przewlekłą tlenoterapię u chorych z PaO₂ poniżej 60 mm Hg. Leki stosowane w tętniczym nadciśnieniu płucnym (PAH) nie są rekomendowane chorym na PH-DPLD, ze względu na ryzyko zwiększenia przecieku krwi nieutlenowanej w płucach i w konsekwencji, pogorszenia hipoksemii. Jednak leczenie ukierunkowane na PAH może przynosić korzyść w wybranych sytuacjach klinicznych.

Autorzy obecnej pracy próbują znaleźć odpowiedź na kilka ważnych pytań: czy terapia ukierunkowana na PAH może przynieść korzyści w PH-DPLD, kto powinien być poddany terapii ukierunkowanej na PAH, jaka grupa leków jest najbardziej obiecująca, w jaki sposób należy oceniać wyniki leczenia?

Słowa kluczowe: nadciśnienie płucne, rozsiane śródmiąższowe choroby płuc, terapia ukierunkowana na PAH

Wstęp

Nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*) w przebiegu chorób płuc jest nadciśnieniem przedwłośniczkowym, definiowanym jako średnie tętnicze ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, *mean pulmonary artery pressure*) równe lub wyższe niż 25 mm Hg, i ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP, *pulmonary artery wedge pressure*) nieprzekraczające 15 mm Hg, mierzone podczas cewnikowania prawej połowy serca (RHC, *right heart catheterisation*) [1, 2]. Ciężkie PH wywołane chorobami płuc zostało scharakteryzowane w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ERC/ESC, *European Respiratory*

Society/European Society of Cardiology) jako mPAP > 35 mm Hg lub mPAP ≥ 25 mm Hg ze wskaźnikiem sercowym (CI, *cardiac index*) < 2,5 l/min/m² [1].

Zgodnie z ostatnią klasyfikacją przyczyn nadciśnienia płucnego (tab. 1), rozsiane śródmiąższowe choroby płuc (DPLD, *diffuse parenchymal lung diseases*), zostały zaliczone do dwóch grup: grupy 3 — gdzie PH jest uważane za skutek niedotlenienia i/lub choroby śródmiąższowej płuc oraz grupy 5 — gdzie istnieje wiele możliwych przyczyn PH [1].

Większość przypadków PH-DPLD dotyczy chorych w schyłkowym okresie choroby płuc przebiegającej z zaawansowanym włóknieniem. W sarkoidozie PH może być związane również z innymi czynnikami, przede wszystkim ze

Adres do korespondencji: Monika Szturmowicz, I Klinika Chorób Płuc IGIChP, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: monika.szturmowicz@gmail.com

Wpłynęło do Redakcji: 28.04.2017 r.

Copyright © 2017 PTChP

zmianami proliferacyjnymi i przebudową tętnic płucnych, stwierdzanymi zarówno u chorych w stadium I–III jak i w IV stadium choroby [3, 4]. Obecność PH w DPLD jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, szczególnie dotyczy to chorych z ciężkim PH.

Najnowsze wytyczne ERC/ESC zalecają chorym na PH-DPLD optymalne leczenie choroby podstawowej oraz przewlekłą tlenoterapię w przypadku hipoksemii ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$) [1]. Leki ukierunkowane na tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) nie są zalecane w tej populacji, ponieważ brakuje obiektywnego dowodu na ich skuteczność. Istnieje jednak wiele publikacji dotyczących korzyści terapeutycznych związanych ze stosowaniem tych leków u poszczególnych pacjentów.

Autorzy niniejszej pracy podejmują próbę przedstawienia aktualnego stanu wiedzy dotyczącego możliwości leczenia celowanego na PAH u chorych na PH-DPLD, a także analizują wyniki ostatnio opublikowanych badań klinicznych dotyczących leków ukierunkowanych na PAH. Przedmiotem zainteresowania są śródmiąższowe choroby płuc należące do grupy 3, takie jak idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*), inne rodzaje idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (HP, *hypersensitivity pneumonitis*), ale także choroby zaliczone do grupy 5 przyczyn PH, takie jak sarkoidoza.

Epidemiologia PH-DPLD

Dane na temat częstości występowania PH w DPLD odnoszą się głównie do pacjentów w schyłkowym okresie choroby płuc, których poddano RHC podczas kwalifikacji do przeszczepienia płuc. Wyniki trzech dużych badań dotyczących schyłkowego stadium IPF potwierdziły obecność PH u 43–49% chorych [5–7]. Baughman i wsp. [8] rozpoznali przedwłókniczkowe PH u 39% chorych na sarkoidozę, u których występowała duszność pomimo leczenia immunosupresyjnego, zaś Oliveira i wsp. [9] potwierdzili PH u 44% chorych na postać przewlekłą alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (cHP, *chronic hypersensitivity pneumonitis*). Częstość występowania ciężkiego PH została oszacowana na 2–9% u chorych będących w końcowym stadium IPF [5, 10], 10% — u pacjentów z cHP [7] i 18% — u chorych na sarkoidozę, po niepowodzeniu leczenia immunosupresyjnego [8]. Wynik najnowszego japońskiego wielośrodkowego badania przeprowadzonego przez Tanabe i wsp. [11] potwierdził

Tabela 1. Klasyfikacja nadciśnienia płucnego według aktualnych wytycznych ERS/ESC [1]

1. Nadciśnienie płucne tętnicze (PAH)
 - 1.1. Idiopatyczne
 - 1.2. Dziedziczne
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD 9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3. Nieznane
 - 1.3. Indukowane przez leki i substancje toksyczne
 - 1.4. Związane z:
 - 1.4.1. Chorobami tkanki łącznej
 - 1.4.2. Infekcją HIV
 - 1.4.3. Nadciśnieniem wrotnym
 - 1.4.4. Wrodzonymi wadami serca
 - 1.4.5. Schistosomatozą
- 1'. Płucne nadciśnienie zarostowo-żylne i/lub naczyńniakowatość włókniczkowo-płucna
- 1". Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
2. Nadciśnienie płucne w chorobach lewego serca
 - 2.1. Dysfunkcji skurczowej lewej komory
 - 2.2. Dysfunkcji rozkurczowej lewej komory
 - 2.3. Chorobach zastawek
 - 2.4. Wrodzone lub nabyte zwężenie napływu lub odpływu z lewej komory i wrodzone kardiomiopatie
3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji
 - 3.1. POChP
 - 3.2. Chorób śródmiąższowych płuc
 - 3.3. Innych chorób płuc o mieszanym restrykcyjnym i obturacyjnym wzorcu zaburzeń
 - 3.4. Zaburzeń oddychania podczas snu
 - 3.5. Hipowentylacji pęcherzykowej
 - 3.6. Przewlekłego przebywania na dużych wysokościach
 - 3.7. Zaburzeń rozwoju płuc
4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne i inne stany związane ze zwężeniem tętnicy płucnej
 - 4.1. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
 - 4.2. Inne stany związane ze zwężeniem tętnicy płucnej
 - 4.2.1. Mięsak naczyńniowy (angiosarcoma)
 - 4.2.2. Inne guzy wewnątrznaczyniowe
 - 4.2.3. Zapalenie tętnic
 - 4.2.4. Wrodzone zwężenia tętnic płucnych
 - 4.2.5. Choroby pasożytnicze (wągryzca)
5. Nadciśnienie płucne o niejasnym złożonym mechanizmie
 - 5.1. Choroby hematologiczne: przewlekła niedokrwistość hemolityczna, choroby mieloproliferacyjne, splenektomia
 - 5.2. Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza, limfangioleiomyomatoza
 - 5.3. Choroby metaboliczne: choroba spichrzeniowa glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy
 - 5.4. Inne: guzowata zakrzepowa mikroangiopatia płucna, zwłókniające zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek, segmentalne nadciśnienie płucne

obecność ciężkiego PH u 4% chorych na IPF, u 8% chorych na włóknienie płuc skojarzone z rozedmą (CPFE, *combined pulmonary fibrosis and emphysema*) oraz u 10% chorych na śródmiąższowe

choroby płuc w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (CTD, *collagen tissue disease*).

Patogeneza PH-DPLD i rozpoznanie różnicowe przyczyn PH u osób chorych na DPLD

Choroba zapalna płuc i/lub włóknienie prowadzą do hipoksji pęcherzykowej, która skutkuje odruchowym skurczem naczyń przedwłośniczkowych w celu ograniczenia przepływu krwi przez niedostatecznie wentylowane partie płuc [12].

Przewlekła hipoksja prowadzi do przebudowy tętnic płucnych (PA, *pulmonary artery*): dysfunkcji śródbłonna, proliferacji komórek błony wewnętrznej i środkowej oraz włóknienia przydanki naczyń [12, 13]. Awano i wsp. [14] zbadali PA w próbkach pobranych od osób zmarłych w powodu CPFE, IPF i rozedmy płuc. Najbardziej nasilone zmiany proliferacyjne w naczyniach zostały odkryte w obszarach włóknienia, zaś stosunkowo mniejsze, w partiach płuc objętych rozedmą. Co ciekawe, zmiany w tętnicach płucnych stwierdzono także w miększu niedotkniętym chorobą, szczególnie u chorych na CPFE [14].

Przebudowa PA nasila zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami rozszerzającymi i zwężającymi naczynia, m.in. powoduje obniżenie stężenia endogennego tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) i wzrost stężenia endoteliny-1 [15].

Choroba śródmiąższowa płuc może także prowadzić do ucisku lub zniekształcenia naczyń płucnych. Zjawisko to dotyczy nie tylko obszarów płuc objętych włóknieniem, ale także tych, nadmiernie upowietrzonych [12]. Prowadzi to do turbulentnego przepływu krwi i występowania naprężeń stycznych, nasilających chorobę naczyń.

Zmiany w przebiegu DPLD mogą również dotyczyć bezpośrednio tętnic płucnych, szczególnie w przypadku sarkoidozy [3, 16, 17], histiocytozy z komórek Langerhansa [18, 19] i limfangioleiomiomatozy [12].

Rozpoznanie różnicowe uwzględniające inne przyczyny PH u chorych na DPLD powinno obejmować pozawłósczkowe PH powstałe z powodu niewydolności lewej komory serca. Prawdopodobieństwo pozawłósczkowego PH jest największe u chorych na IPF, u których z uwagi na zaawansowany wiek i palenie tytoniu, często współistnieją choroby układu krążenia [20]. W sarkoidozie i twardzinie układowej pozawłósczkowe PH może się rozwinąć także z powodu bezpośredniego zajęcia serca [8, 21].

Jako czynnik przyczyniający się do powstania ciężkiego PH u chorych na DPLD należy również

brać pod uwagę żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (VTE, *venous thromboembolic disease*). Według najnowszych publikacji, zachorowalność na VTE jest u chorych na IPF i na sarkoidozę, wyższa niż w referencyjnej populacji osób zdrowych [22–24]. Dlatego u chorych z ciężkim PH-DPLD zawsze powinno się rozważyć wykonanie tomografii komputerowej w opcji naczyniowej w celu wykluczenia zatorowości płucnej.

Rokowanie chorych na PH-DPLD

Rozwój PH u chorych na DPLD jest jednym z niekorzystnych czynników prognostycznych. Baughman i wsp. [8] zaobserwowali w grupie chorych na sarkoidozę krótsze przeżycie, gdy przyczyną PH była choroba płuc i dużo lepsze rokowanie u chorych z PH w przebiegu niewydolności lewokomorowej. Takahashi i wsp. [25] stwierdzili, że mPAP jest istotnym niezależnym czynnikiem prognostycznym w DPLD związanej z CTD. Dane uzyskane z rejestrów dotyczących PH wskazują, że rokowanie chorych na PH-DPLD jest wyjątkowo niepomyślne — zaledwie 20–30% osób przeżywa 3 lata [26, 27].

Najnowsze opcje terapeutyczne PH-DPLD

Aktualne wytyczne ERS/ESC zalecają chorym na PH-DPLD stosowanie optymalnego leczenia choroby śródmiąższowej płuc oraz długotrwałą tlenoterapię (LTOT, *long-term oxygen therapy*) w sytuacji gdy ciśnienie parcjalne tlenu w spoczynku wynosi poniżej 60 mm Hg [1]. Chociaż LTOT może poprawić jakość życia chorych na PH-DPLD, wpływ tej terapii na przeżycie nie został udowodniony [1].

Najnowsze możliwości leczenia śródmiąższowych chorób płuc zostały ostatnio podsumowane przez Adegunsoye i wsp. [28]. W przypadku cHP, sarkoidozy i chorób śródmiąższowych płuc w przebiegu CTD, stosowane jest często leczenie immunosupresyjne, które może wpłynąć na zmniejszenie reakcji zapalnej. Sanchez i wsp. [29] zaobserwowali pozytywny wpływ takiego leczenia na PH w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego oraz mieszanej choroby tkanki łącznej, jednakże nie stwierdzono go u chorych na twardzinę układową (SSc, *systemic sclerosis*) [29].

Nową opcją leczenia w IPF są leki antyfibrotyczne — pirfenidon i nintedanib. Rejestrację tych leków oparto na wynikach badań klinicznych, w których wykazano, że opóźniają one pogarszanie czynności płuc [30–32]. Trudno jest ustalić wpływ pirfenidonu i nintedanibu na PH związane

z IPF, ponieważ z badań klinicznych wyłączono chorych w końcowym stadium IPF a ponadto PH nie było parametrem monitorowanym podczas leczenia [28, 33]. Leki te, oddziałując na fibroblasty i miofibroblasty, mogą jednak opóźniać rozwój PH w IPF [34].

Przesłanki do stosowania leków ukierunkowanych na PAH u chorych na PH-DPLD

Opinia ekspertów odnośnie do przeciwwskazań do stosowania leków używanych w leczeniu PAH u chorych na PH-DPLD była oparta na negatywnych wynikach randomizowanych badań klinicznych (RCTs, *randomised clinical trials*) dotyczących antagonistów receptora endoteliny (ERA, *endothelin receptor antagonists*) — bozentanu, macitentanu i ambrisentanu [35–38] oraz inhibitora 5-fosfodiesterazy (5PDEi, *5-phosphodiesterase inhibitor*) — sildenafilu [39]. Okazało się nawet, że ambrisentan wpływa na wzrost śmiertelności [38], a najnowsze wytyczne międzynarodowe nie zalecają stosowania ambrisentanu przez chorych na IPF [40]. Jednak wyniki cytowanych RCTs nie powinny być odnoszone do chorych na PH-DPLD, ponieważ nie oceniano w nich, czy badani chorzy mieli nadciśnienie płucne.

Opublikowano jednak wiele opisów przypadków i otwartych badań klinicznych, które potwierdziły tezę, że leki celowane na PAH mogą być korzystne dla wybranych chorych na PH-DPLD [41–43].

Saggar i wsp. [43] donieśli o 15 pacjentach w końcowym stadium włóknienia płuc i ciężkiego PH, którzy doświadczyli poprawy w zakresie parametrów hemodynamicznych po leczeniu dożylnie treprostynilem w ramach otwartego badania prospektywnego.

Han i wsp. [44] udokumentowali u chorych na IPF z objawami upośledzonej funkcji skurczowej prawej komory istotne wydłużenie dystansu 6-minutowego testu marszu (6MWT, *6-minute walking test*) w przebiegu terapii sildenafilem, w porównaniu z placebo (badanie cząstkowe STEP-IPF).

Z kolei Zimmerman i wsp. [45] odnotowali istotną poprawę parametrów hemodynamicznych u 10 chorych na PH w przebiegu ILD, leczonych 5PDEi w ramach otwartego badania obserwacyjnego.

Jedyne randomizowane badanie kliniczne, którego wynik wykazał pozytywne wyniki leczenia celowanego na PAH u chorych z PH-DPLD, zostało opublikowane przez Baughmana i wsp. [46]. Autorzy udokumentowali istotne obniżenie mPAP

u 23 chorych na PH w przebiegu sarkoidozy, po 16 tygodniach stosowania bozentanu, w porównaniu z otrzymującymi placebo. Inne RCTs dotyczące terapii celowanych na PAH, w grupach chorych na PH-DPLD przyniosły wyniki negatywne [47, 48]. Badanie drugiej fazy Rise-IIP oceniające riociguat w leczeniu PH-DPLD zostało zakończone przedwcześnie z powodu podwyższonego wskaźnika śmiertelności w grupie stosującej badany preparat [48].

Dotychczasowe doświadczenia wskazują więc na potrzebę identyfikacji tych chorych na PH-DPLD, którzy mogliby skorzystać z terapii celowanej na PAH. W dalszej części tekstu omówiono problemy związane z właściwym doбором kandydatów do leczenia, możliwą niejednakową skutecznością poszczególnych klas leków stosowanych w PAH oraz koniecznością ustalenia optymalnych metod oceny wyników terapii.

Czy wyniki stosowania terapii ukierunkowanej na PAH u chorych na PH-DPLD zależą od ciężkości PH?

Przesłanki przemawiające za stosowaniem leków ukierunkowanych na PAH u chorych na PH-DPLD wynikają z oczekiwań, że leki te mogą spowolnić rozwój zmian proliferacyjnych w tętnicach płucnych. Efekt ten może być jednak widoczny co najmniej po kilku miesiącach leczenia. Dlatego ważne jest, aby stosowanie terapii ukierunkowanej na PAH rozważać głównie u tych chorych na PH-DPLD, u których prognozowane jest dłuższe przeżycie.

Zgodnie z zaleceniem specjalistów opublikowanym po V Światowym Sympozjum Nadciśnienia Płucnego w Nicei (tab. 2), jako kandydatów do badań z lekami stosowanymi w leczeniu PAH, należy jednak rozważać tylko pacjentów z ciężkim PH (mPAP >35 mm Hg) w przebiegu DPLD [2].

Brewis i wsp. [26] opublikowali ostatnio wyniki terapii ukierunkowanej na PAH stosowanej wśród 118 pacjentów z ciężkim PH spowodowanym chorobami płuc, znajdujących się w szkockim rejestrze nadciśnienia płucnego. Grupa obejmowała 22 chorych na śródmiąższowe choroby płuc, z których większość była leczona 5PDEi. Chorzy ci mieli zachowane lub łagodnie obniżone parametry objętościowe w pletyzmografii, jednakże bardzo niską zdolność dyfuzji dla tlenu węgla (DLCO, *diffusing capacity for carbon monoxide*), a także istotne zaburzenia wydolności wysiłkowej, ciężkie zaburzenia hemodynamiczne i skrajnie wysokie stężenie N-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT

Tabela 2. Rekomendacje leczenia nadciśnienia płucnego w przebiegu chorób płuc, według ekspertów V Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego w Nicei [2]

Cechy kliniczne	mPAP < 25 mm Hg	mPAP 25–34 mm Hg	mPAP ≥ 35 mm Hg
FEV ₁ ≥ 60% pred. (COPD) FVC ≥ 70% pred. (IPF) CT: wynik prawidłowy lub niewielkie zmiany	Bez PH Leczenie PAH nierekomendowane	Klasyfikacja PAH niepewna Brak danych przemawiających za celowanym leczeniem PAH	Klasyfikacja PH niepewna: różnicowanie pomiędzy PAH ze współistniejącą chorobą płuc (grupa 1) a PH wywołanego przez choroby płuc (grupa 3) Skierować od ośrodka eksperckiego w dziedzinie nadciśnienia płucnego i przewlekłych chorób płuc
FEV ₁ < 60% pred. (COPD) FVC < 70% pred. (IPF) CT: współistnienie włóknienia śródmiażdżowego i rozedmy (CPFE)	Bez PH Leczenie PAH niereko- mendowane	PH w przebiegu POChP, IPF, CPFE Aktualne dane nie przemawiają za leczeniem PAH przy użyciu celowanej terapii	Ciężkie PH w przebiegu POChP, IPF, CPFE Skierować do ośrodka eksperckiego w dziedzinie nadciśnienia płucnego i przewlekłych chorób płuc w celu zastosowania indywidualnej terapii: konieczne randomizowane kontrolowane badania kliniczne

Tabela 3. Porównania danych demograficznych i charakterystyki klinicznej chorych z dwóch rejestrów nadciśnienia płucnego poświęconych ukierunkowanemu leczeniu przeciw PAH u chorych z nadciśnieniem płucnym w przebiegu rozsianej choroby śródmiażdżowej

Piśmiennictwo	Cewnikowanie pra- wego serca (RHC) średnia (SD))	Liczba chorych/ /rozpoznanie	TLC %pred. Średnia (SD)	DLCO %pred. Średnia (SD)	6MWD m Średnia (SD)	NT-proBNP pg/ml Mediana (zakres)
Brewis <i>et al.</i> ERJ 2015 [26]	mPAP 46 (8) mm Hg, mRAP 10 (6) mm Hg CI 1.9 (0.5) l/min/m ²	22 ILD	74 (17)	28 (11)	184 (132)	2474 (1229–4115)
Hoeper <i>et al.</i> PLoS ONE 2015 [27]	mPAP 37(9) mm Hg, mRAP 5.9 (4.8) mm Hg CI 2.1 (0.6) l/min/m ²	113 IPF 38 NSIP	68.8 (17)	28 (15.8)	251 (116)	1029 (373–2901)

Objaśnienia skrótów w tekście

-proBNP, *N-terminal brain natriuretic propeptide*) w surowicy (tab. 3). Terapia ukierunkowana na PAH przyniosła efekt w postaci istotnego obniżenia stężenia NT-proBNP, nie zaowocowała natomiast poprawą 6MWD ani klasy czynnościowej (FC, *functional class*) ocenianej w skali NYHA [26]. Rokowanie było niepomyślne, a wskaźnik 3-letniego przeżycia w tej grupie wynosił 20% [26]. Obniżenie stężenia NT-proBNP w surowicy podczas leczenia celowanego na PAH, było jednak niezależnym korzystnym czynnikiem rokowniczym [26].

Hoeper i wsp. [27] opublikowali wyniki leczenia ukierunkowanego na PAH (głównie 5PDEi) u 113 chorych na IPF i 38 chorych na nieswoiste śródmiażdżowe zapalenie płuc (NSIP, *non-specific interstitial pneumonia*), pochodzących z rejestru COMPERA. Prezentowali oni mniej nasilone zaburzenia hemodynamiczne niż grupa Brewis i wsp. [26] (tab. 3). Jak można się było spodziewać, ich wstępna wydolność wysiłkowa była lepsza, a stężenie NT-pro BNP w surowicy było niższe niż w grupie szkockiej [27]. Parametry objętościowe pletyzmografii i DLCO były porównywalne z uzyskanymi w poprzednim badaniu. Autorzy zdefiniowali odpowiedź na leczenie po 13

tygodniach jako zwiększenie dystansu w 6MWT o co najmniej 20 metrów i/lub poprawę FC [27]. Odsetek chorych odpowiadających na leczenie był podobny w grupie chorych z ciężkim PH oraz w grupie nie spełniającej kryteriów ciężkiego PH. Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie mieli istotnie lepsze rokowanie w porównaniu z pozostałymi: 3-letnie wskaźniki przeżycia wynosiły odpowiednio 41,7% i 33,9%, $p = 0,048$ [27].

Wyniki przytoczonych powyżej badań wskazują, że u chorych na ciężką postać PH-DPLD rokowanie jest bardzo złe. Poprawa czynnościowa, obserwowana w części przypadków, może być związana z wydłużeniem przeżycia. Nie udowodniono jednak, aby prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było większe u chorych na ciężkie nadciśnienie płucne w porównaniu z pozostałymi przypadkami PH-DPLD.

Czy wyniki leczenia celowanego na PAH u chorych na PH-DPLD zależą od ciężkości choroby płuc?

Problem ten był omawiany podczas V Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego w Nicei, gdzie stwierdzono, że chorzy z niewielkimi zmia-

nami w tomografii komputerowej płuc o wysokiej rozdzielczości oraz z niewielkimi zaburzeniami wskaźników objętościowych w pletyzmografii, u których stwierdza się fenotyp hemodynamiczny PAH (ciężkie PH, wysoki naczyniowy opór płucny i niski rzut serca), mogą być uważani za chorych, u których PAH współistnieje z chorobą płuc (tab. 2). Pacjenci tacy mogą być leczeni zgodnie z zaleceniami dotyczącymi PAH, przy czym trzeba pamiętać o możliwym wpływie współistniejącej choroby płuc na przebieg leczenia [1].

Wpływ choroby płuc o przebiegu łagodnym do umiarkowanego na wyniki leczenia ukierunkowanego na PAH został przedstawiony w badaniach obejmujących pacjentów z PAH spowodowanym CTD [49–51]. Condliffe i wsp. [49] donosili o krótszym czasie przeżycia chorych na PAH-CTD i śródmiąższową chorobę płuc w porównaniu z pacjentami niecierpiącymi na śródmiąższową chorobę płuc — wskaźniki 3-letniego przeżycia wynosiły odpowiednio 28% i 47%, $p = 0,005$ [49]. Le Pavec i wsp. [50] analizowali skuteczność leków ukierunkowanych na PAH u 70 chorych na PAH w przebiegu SSc, ze współistniejącą chorobą śródmiąższową płuc, przebiegającej z cechami umiarkowanej restrykcji (średnie TLC *total lung capacity* — 61% wartości należnej) oraz z niską wartością DLCO — 34% wartości należnej. Większość z nich otrzymywała ERAs. Po 7 miesiącach terapii nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie FC, 6MWD i parametrów hemodynamicznych [50]. Pomimo leczenia rokowanie było niepomyślne, zaledwie 21% chorych przeżyło 3 lata [50]. Z kolei z pracy Launay i wsp. [51] wynikało, że chorzy na PAH w przebiegu SSc z porównywalnymi parametrami hemodynamicznymi i rodzajem terapii, lecz niechorujący na śródmiąższową chorobę płuc, charakteryzowali się dużo lepszym rokowaniem (56% przeżyło 3 lata) [51].

Dlatego wydaje się, że osoby z fenotypem PAH i zaawansowaną chorobą płuc, mają mniejsze szanse na pomyślną terapię nadciśnienia płucnego.

Czy skuteczność leczenia może być związana z klasą leków ukierunkowanych na PAH?

Jednym z ważniejszych, niekorzystnych skutków leczenia ukierunkowanego na PAH u pacjentów z PH-DPLD jest możliwość zwiększenia przecieku krwi nieutlenowanej i pogorszenia hipoksemii. Efekt ten może częściowo zależeć od klasy leku. Ghofrani i wsp. [52] zaobserwowali istotne nasilenie przecieku płucnego i hipok-

semii u tych chorych na IPF, którzy otrzymali pojedynczą dawkę dożylnego epoprostenolu, natomiast nie u tych, którym podano wziewnie tlenek azotu lub doustnie pojedynczą dawkę sildenafilu. Milara i wsp. [53] opublikowali ostatnio badanie doświadczalne, w którym analizowali działanie sildenafilu na naczynia wyizolowane z eksplantowanych płuc. Wykazali, że efekt naczyniorozszerzający sildenafilu dotyczył głównie tętnic izolowanych od chorych na IPF bez PH oraz od zdrowych dawców. Był on dużo mniejszy w tętnicach płucnych uzyskanych od chorych na PH w przebiegu IPF oraz na PAH [53].

Sildenafil jest więc prawdopodobnie mniej aktywny w obszarach z zaawansowaną przebudową tętnic płucnych, w których występuje mniejsze stężenie endogennego NO, niezbędnego do działania tego leku.

Badania kliniczne przeprowadzone zarówno wśród chorych na DPLD, jak i PH-DPLD potwierdziły, że podawanie sildenafilu nie wiązało się z istotnym ryzykiem pogorszenia utlenowania [26, 27, 39, 45].

Wynik otwartego badania dotyczącego riociguatu, rozpuszczalnego stymulatora cykazy guanylanowej, który działa niezależnie od endogennego NO, wykazał natomiast obniżenie saturacji u osób z PH powstałym w przebiegu różnych DPLD [54].

Dane na temat ERA — bozentanu są bardziej sprzeczne. Baughman i wsp. [46] odnotowali wzrost zapotrzebowania na tlen > 2 l/min u 2 spośród 23 chorych na PH w przebiegu sarkoidozy przyjmujących bozentan. Jednak stopień desaturacji w 6MWT obserwowany w 16. tygodniu leczenia, był podobny u chorych przyjmujących bozentan i placebo, i wynosił odpowiednio 21% i 22% [46].

Corte i wsp. [47] nie zaobserwowali istotnej różnicy w stopniu desaturacji podczas 6MWT, u chorych na IPF i NSIP leczonych bozentanem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Jakie parametry powinny być brane pod uwagę w ocenie efektu terapii ukierunkowanej na PAH u chorych na PH-DPLD?

Brakuje zgodnej opinii odnośnie optymalnych punktów końcowych badań klinicznych dotyczących leków celowanych na PAH w PH-DPLD. Jednym z wczesnych wskaźników skuteczności leczenia jest obniżenie stężenia NT-proBNP w surowicy. Bonham i wsp. [55] stwierdzili, że stężenie NT-proBNP znormalizowało się u wszystkich chorych na PH w przebiegu sarkoidozy, którzy przeżyli 3 lata od momentu włączenia prostacy-

kliny i doustnych leków wazoaktywnych. Średnie stężenie NT-proBNP badane u 11 pacjentów przed leczeniem wynosiło 2207 pg/ml i obniżyło się do 49 pg/ml u 6 chorych, którzy przeżyli 3 lata [55]. Obniżenie stężenia NT-proBNP w przebiegu terapii ukierunkowanej na PAH zostało także stwierdzone przez Brewis i wsp. [26], jednak stężenie tego markera po leczeniu było nadal znacznie podwyższone.

Parametry hemodynamiczne stosowano jako pierwszorzędowe punkty końcowe w wielu otwartych badaniach [43, 45, 54] i niektórych randomizowanych badaniach klinicznych [46, 47]. Pozytywny wpływ terapii ukierunkowanej na PAH na zmienne hemodynamiczne został odnotowany w większości otwartych badań, lecz nie zawsze był widoczny w RCTs. Baughman i wsp. [46] zaobserwowali istotne obniżenie mPAP i naczyniowego oporu płucnego (PVR, *pulmonary vascular resistance*) u chorych na sarkoidozę leczonych bozentanem, natomiast Corte i wsp. [47] nie zarejestrowali wpływu bozentanu na parametry hemodynamiczne u chorych z PH w przebiegu IPF i NSIP.

Wydaje się, że najważniejszym dowodem na skuteczność leczenia celowanego na PAH u chorych na PH-DPLD jest poprawa wydolności wysiłkowej. Pozytywny wpływ leczenia ukierunkowanego na PAH na klasę czynnościową został zaobserwowany przez Corte i wsp. oraz Hoopera i wsp. [27, 47]. Wydłużenie dystansu w 6MWT odnotował zespół Hoopera [27], nie zarejestrowali natomiast tego Baughman i wsp. [46]. Dane uzyskane z rejestru COMPERA wskazywały na możliwość poprawy rokowania wśród osób, które zareagowały na leczenie ukierunkowane na PAH, jednak korzyść ta nie była znaczna [27].

Ostatnio coraz większe zainteresowanie zyskują narzędzia pomiaru jakości życia. Temat ten był badany w randomizowanym badaniu klinicznym *Sildenafil Trial of Exercise Performance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (STEP-IPF), które wykazało istotną poprawę wskaźnika duszności i jakości życia mierzonej zgodnie z kwestionariuszem Szpitala św. Jerzego (SGRQ, *St. George's Respiratory Questionnaire*) u chorych na IPF leczonych sildenafilem, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [39]. Subanaliza STEP-IPF, dotycząca chorych z objawami dysfunkcji prawej komory, potwierdziła istotny korzystny wpływ sildenafilu w porównaniu z placebo na poprawę jakości życia [44]. Corte i wsp. [47] nie stwierdzili jednak poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review* (CAMPHOR) wśród chorych na

IPF i NSIP leczonych bozentanem w porównaniu z placebo [47].

Podsumowanie

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, nie zaleca się terapii ukierunkowanej na PAH chorym na PH-DPLD. Możliwość zastosowania takiego leczenia może być rozważana tylko w doświadczonych ośrodkach w następujących sytuacjach klinicznych:

- 1) u osób z ciężkim PH i łagodną DPLD, ponieważ taki fenotyp może sugerować współistnienie PAH i choroby płuc;
- 2) u osób z ciężkim PH i ciężką DPLD, uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących możliwej skuteczności terapii celowanej na PAH.

Wydaje się, że 5PDEi mogą wykazywać lepszy profil terapeutyczny niż inne klasy leków celowanych na PAH, z uwagi na stosunkowo niewielki wpływ na przeciek krwi nieutlenowanej w płucach.

Pacjenci z ciężkim PH i ciężką chorobą płuc mają mniejszą szansę na poprawę wydolności wysiłkowej i w konsekwencji mniejszą szansę na wydłużenie przeżycia niż chorzy z ciężkim PH i łagodną chorobą płuc. Dlatego potrzebne są dalsze badania prowadzone w populacji chorych na PH-DPLD, aby odpowiedzieć na kluczowe pytanie: kto, w jaki sposób i z jakimi skutkami może być leczony lekami ukierunkowanymi na PAH.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 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; 46(4): 903–975, doi: [10.1183/13993003.01032-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015), indexed in PubMed: [26318161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318161/).
2. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl): D109–D116, doi: [10.1016/j.jacc.2013.10.036](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.036), indexed in PubMed: [24355635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355635/).
3. Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax.* 2006; 61(1): 68–74, doi: [10.1136/thx.2005.042838](https://doi.org/10.1136/thx.2005.042838), indexed in PubMed: [16227329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16227329/).
4. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2005; 25(5): 783–788, doi: [10.1183/09031936.05.00083404](https://doi.org/10.1183/09031936.05.00083404), indexed in PubMed: [15863633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15863633/).

5. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007; 30(4): 715–721, doi: [10.1183/09031936.00107206](https://doi.org/10.1183/09031936.00107206), indexed in Pubmed: [17626111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17626111/).
6. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, et al. Echocardiography, 6-minute walk distance, and distance-saturation product as predictors of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care*. 2010; 55(5): 584–588, indexed in Pubmed: [20420729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20420729/).
7. Hayes D, Higgins RS, Black SM, et al. Effect of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation: an analysis of the United Network of Organ Sharing registry. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(3): 430–437, doi: [10.1016/j.healun.2014.09.004](https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.09.004), indexed in Pubmed: [25444371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444371/).
8. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, et al. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest*. 2010; 138(5): 1078–1085, doi: [10.1378/chest.09-2002](https://doi.org/10.1378/chest.09-2002), indexed in Pubmed: [20348196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20348196/).
9. Oliveira RKF, Pereira CAC, Ramos RP, et al. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2014; 44(2): 415–424, doi: [10.1183/09031936.00010414](https://doi.org/10.1183/09031936.00010414), indexed in Pubmed: [24743965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24743965/).
10. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006; 129(3): 746–752, doi: [10.1378/chest.129.3.746](https://doi.org/10.1378/chest.129.3.746), indexed in Pubmed: [16537877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16537877/).
11. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory disease. *Respirology*. 2015; 20(5): 605–812.
12. Shlobin OA, Brown AW, Nathan SD. Pulmonary Hypertension in Diffuse Parenchymal Lung Diseases. *Chest*. 2017; 151(1): 204–214, doi: [10.1016/j.chest.2016.08.002](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.002), indexed in Pubmed: [27554299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27554299/).
13. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine. *Chest*. 2017; 151(1): 181–192, doi: [10.1016/j.chest.2016.09.001](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.001), indexed in Pubmed: [27645688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27645688/).
14. Awano N, Inomata M, Ikushima S, et al. Histological analysis of vasculopathy associated with pulmonary hypertension in combined pulmonary fibrosis and emphysema: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis or emphysema alone. *Histopathology*. 2017; 70(6): 896–905, doi: [10.1111/his.13153](https://doi.org/10.1111/his.13153), indexed in Pubmed: [27992963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27992963/).
15. Ventetuolo CE, Kawut SM, Lederer DJ. Plasma endothelin-1 and vascular endothelial growth factor levels and their relationship to hemodynamics in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2012; 84(4): 299–305, doi: [10.1159/000339105](https://doi.org/10.1159/000339105), indexed in Pubmed: [22869459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22869459/).
16. Polomis D, Runo JR, Meyer KC. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14(5): 462–469, doi: [10.1097/MCP.0b013e3283043e30](https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283043e30), indexed in Pubmed: [18664977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18664977/).
17. Nathan SD. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Int J Clin Pract Suppl*. 2008(160): 21–28, indexed in Pubmed: [18720579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18720579/).
18. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(1): 216–223, doi: [10.1164/ajrccm.161.1.9807024](https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9807024), indexed in Pubmed: [10619823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10619823/).
19. Dauriat G, Mal H, Thabut G, et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation*. 2006; 81(5): 746–750, doi: [10.1097/01.tp.0000200304.64613.af](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000200304.64613.af), indexed in Pubmed: [16534477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16534477/).
20. Fulton BG, Ryerson CJ. Managing comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Gen Med*. 2015; 8: 309–318, doi: [10.2147/IJGM.S74880](https://doi.org/10.2147/IJGM.S74880), indexed in Pubmed: [26451121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451121/).
21. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, et al. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181(12): 1285–1293.
22. Dalleywater W, Powell HA, Fogarty AW, et al. Venous thromboembolism in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Eur Respir J*. 2014; 44(6): 1714–1715, doi: [10.1183/09031936.00099614](https://doi.org/10.1183/09031936.00099614), indexed in Pubmed: [25323238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25323238/).
23. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Increased risk of pulmonary embolism among US decedents with sarcoidosis from 1988 to 2007. *Chest*. 2011; 140(5): 1261–1266, doi: [10.1378/chest.11-0324](https://doi.org/10.1378/chest.11-0324), indexed in Pubmed: [21565969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21565969/).
24. Vorselaars ADM, Snijder RJ, Grutters JC. Increased number of pulmonary embolisms in sarcoidosis patients. *Chest*. 2012; 141(3): 826–827, doi: [10.1378/chest.11-2514](https://doi.org/10.1378/chest.11-2514), indexed in Pubmed: [22396572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22396572/).
25. Takahashi K, Taniguchi H, Ando M, et al. Mean pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in connective tissue disease associated with interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2016; 16(1): 55, doi: [10.1186/s12890-016-0207-3](https://doi.org/10.1186/s12890-016-0207-3), indexed in Pubmed: [27094018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27094018/).
26. Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, et al. Severe pulmonary hypertension in lung disease: phenotypes and response to treatment. *Eur Respir J*. 2015; 46(5): 1378–1389, doi: [10.1183/13993003.02307-2014](https://doi.org/10.1183/13993003.02307-2014), indexed in Pubmed: [26293503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26293503/).
27. Hoepfer MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0141911, doi: [10.1371/journal.pone.0141911](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141911), indexed in Pubmed: [26630396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26630396/).
28. Adegunsoye A, Streck ME. Therapeutic Approach to Adult Fibrotic Lung Diseases. *Chest*. 2016; 150(6): 1371–1386, doi: [10.1016/j.chest.2016.07.027](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.027), indexed in Pubmed: [27521738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521738/).
29. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006; 130(1): 182–189, doi: [10.1378/chest.130.1.182](https://doi.org/10.1378/chest.130.1.182), indexed in Pubmed: [16840400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16840400/).
30. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(22): 2083–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1402582](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582), indexed in Pubmed: [24836312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836312/).
31. Richeldi LR, du Bois RM, Raghu G. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(22): 2071–2082.
32. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016; 47(1): 243–253, doi: [10.1183/13993003.00026-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2015), indexed in Pubmed: [26647432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26647432/).
33. Nathan SD, Behr J, Cottin V, et al. Idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension: A target for therapy? *Respir Med*. 2017; 122 Suppl 1: S10–S13, doi: [10.1016/j.rmed.2016.11.003](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.11.003), indexed in Pubmed: [27884593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884593/).
34. Lehtonen ST, Veijola A, Karvonen H, et al. Pirfenidone and nintedanib modulate properties of fibroblasts and myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2016; 17: 14, doi: [10.1186/s12931-016-0328-5](https://doi.org/10.1186/s12931-016-0328-5), indexed in Pubmed: [26846335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846335/).
35. King TE, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(1): 75–81, doi: [10.1164/rccm.200705-732OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200705-732OC), indexed in Pubmed: [17901413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17901413/).
36. King TE, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(1): 92–99, doi: [10.1164/rccm.201011-1874OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1874OC), indexed in Pubmed: [21474646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474646/).
37. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J*. 2013; 42(6): 1622–1632, doi: [10.1183/09031936.00104612](https://doi.org/10.1183/09031936.00104612), indexed in Pubmed: [23682110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23682110/).
38. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. ARTEMIS-IPF Investigators*. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013; 158(9): 641–649, doi: [10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003), indexed in Pubmed: [23648946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23648946/).
39. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010; 363(7): 620–628, doi: [10.1056/NEJMoa1002110](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002110), indexed in Pubmed: [20484178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484178/).
40. Raghu G, Rochberg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(2): e3–e19.

41. May A, Kane G, Yi E, et al. Dramatic and sustained responsiveness of pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension to vasodilator therapy. *Respir Med Case Rep.* 2015; 14: 13–15, doi: [10.1016/j.rmcr.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2014.11.005), indexed in Pubmed: [26029568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26029568/).
42. Keir GJ, Walsh SLF, Gatzoulis MA, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: A single centre retrospective experience using targeted therapies. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014; 31(2): 82–90, indexed in Pubmed: [25078636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25078636/).
43. Saggari R, Khanna D, Vaidya A, et al. Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2014; 69(2): 123–129, doi: [10.1136/thoraxjnl-2013-204150](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204150), indexed in Pubmed: [24431095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24431095/).
44. Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. IPFnet Investigators. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest.* 2013; 143(6): 1699–1708, doi: [10.1378/chest.12-1594](https://doi.org/10.1378/chest.12-1594), indexed in Pubmed: [23732584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23732584/).
45. Zimmermann GS, von Wulffen W, Huppmann P, et al. Haemodynamic changes in pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease treated with PDE-5 inhibitors. *Respirology.* 2014; 19(5): 700–706, doi: [10.1111/resp.12294](https://doi.org/10.1111/resp.12294), indexed in Pubmed: [24697923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24697923/).
46. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest.* 2014; 145(4): 810–817, doi: [10.1378/chest.13-1766](https://doi.org/10.1378/chest.13-1766), indexed in Pubmed: [24177203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24177203/).
47. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. BPHIT Study Group. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190(2): 208–217, doi: [10.1164/rccm.201403-0446OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0446OC), indexed in Pubmed: [24937643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937643/).
48. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02138825>.
49. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(2): 151–157, doi: [10.1164/rccm.200806-953OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200806-953OC), indexed in Pubmed: [18931333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18931333/).
50. Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(8): 2456–2464.
51. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(12): 1940–1946, doi: [10.1136/annrheumdis-2012-202489](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202489), indexed in Pubmed: [23178295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23178295/).
52. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360(9337): 895–900, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)11024-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11024-5), indexed in Pubmed: [12354470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12354470/).
53. Milara J, Escrivá J, Ortiz JL, et al. Vascular effects of sildenafil in patients with pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: an ex vivo/in vitro study. *Eur Respir J.* 2016; 47(6): 1737–1749, doi: [10.1183/13993003.01259-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01259-2015), indexed in Pubmed: [27009174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009174/).
54. Hoepfer MM, Halank M, Wilkens H, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J.* 2013; 41(4): 853–860, doi: [10.1183/09031936.00213911](https://doi.org/10.1183/09031936.00213911), indexed in Pubmed: [22936711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22936711/).
55. Bonham CA, Oldham JM, Gombert-Maitland M, et al. Prostanoid and oral vasodilator therapy in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a retrospective case series. *Chest.* 2015; 148(4): 1055–1062, doi: [10.1378/chest.14-2546](https://doi.org/10.1378/chest.14-2546), indexed in Pubmed: [26437815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26437815/).