

# Terapia farmakologiczna w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym

Medical treatment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Maria Wieteska, Marcin Kurzyńska, Adam Torbicki

Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Kardiologia Polska 2010; 68: 327-331

## Wprowadzenie

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH) rozwija się u ok. 0,5–5% chorych, którzy przeżyli ostrą zatorowość płucną i jest następstwem mechanicznego zamknięcia części łożyska płucnego przez zorganizowane skrzepliny [1–2]. Przebieg naturalny choroby jest niekorzystny – prowadzi ona do postępującego zwiększania się oporu w łożysku płucnym, zwiększenia obciążenia następczego serca, rozstrzeni prawej komory, niedomykalności zastawki trójdzielnej, zespołu małego rzutu i zgonu. Metodą leczenia z wyboru u chorych z proksymalną lokalizacją zmian zakrzepowo-zatorowych jest endarterektomia płucna, zabieg operacyjny, podczas którego zorganizowany materiał zakrzepowo-zatorowy jest usuwany z dużych naczyń łożyska płucnego [3]. Jednak 10–50% pacjentów z CTEPH nie zostaje zakwalifikowanych do operacji bądź z powodu zbyt dystalnej lokalizacji zmian zakrzepowo-zatorowych w łożysku płucnym, bądź z powodu współistnienia chorób znacznie zwiększających ryzyko zgonu operacyjnego [4]. U części pacjentów z CTEPH obserwuje się nieproporcjonalnie wysoki opór płucny w stosunku do liczby zamkniętych naczyń płucnych w badaniach obrazowych, co przemawia za przebudową naczyń płucnych małego kalibru, poniżej tętnic subsegmentarnych i zwiększa ryzyko niepowodzenia endarterektomii płucnej. Co więcej, po zabiegu operacyjnym u 10–15% pacjentów utrzymuje się podwyższone ciśnienie i opór w łożysku płucnym [4]. Jamieson i wsp. zaobserwowali, że w grupie pacjentów z wysokim oporem płucnym w ocenie przed endarterektomią płucną ( $PVR \geq 1000 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ) śmiertelność okołoperacyjna była istotnie wyższa (wynosiła 10,1%) w stosunku do grupy pacjentów z  $PVR < 1000 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$

(1,4%,  $p < 0,0001$ ). Ci sami autorzy zaobserwowali, że utrzymanie się podwyższonego  $PVR \geq 500 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  po zabiegu zwiększa śmiertelność pooperacyjną aż do 30,6 vs 0,9% w grupie pacjentów, u których wynosił on  $< 500 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  ( $p < 0,0001$ ). Darteville i wsp. sugerują, że do zabiegu operacyjnego należy kwalifikować tylko pacjentów, u których przewidywalny pooperacyjny spadek oporu płucnego wynosi ponad 50% [6]. Te obserwacje wskazują, że nie wszyscy pacjenci z CTEPH są dobrymi kandydatami do endarterektomii płucnej i należy poszukiwać alternatywnych sposobów leczenia tych chorych.

U podłoża teoretycznego zastosowania farmakoterapii celowanej w CTEPH leży obserwacja, że w CTEPH, oprócz mechanicznego zamknięcia naczyń płucnych przez zorganizowane skrzepliny, w większości przypadków dochodzi także do przebudowy naczyń przypominającej zmiany w tętnicznym nadciśnieniu płucnym [7]. Badania mikroskopowe wykazały, że zmiany histopatologiczne w łożysku płucnym u chorych z CTEPH są takie same jak u chorych z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym, co przemawia za wspólnymi czynnikami patofizjologicznymi odpowiedzialnymi za przebudowę naczyń [8]. Arteriopatia płucna w CTEPH obejmuje zarówno naczynia dystalne do zamkniętych tętnic, jak i naczynia, w których nie wykazano zmian zakrzepowo-zatorowych, a które muszą przyjąć większą objętość i ciśnienie krwi [7]. Zmiany w zamkniętych subsegmentalnych tętniczkach elastycznych mogą przyjmować postać przegród z tkanki łącznej wynikających z niepełnej rekanalizacji skrzeplin w drobnych naczyniach, mogą polegać na proliferacji i/lub pogrubieniu błony wewnętrznej naczyń, pogrubieniu błony środkowej i tworzeniu zmian splotowatych charakterystycznych dla tętniczego nadciśnienia płucnego w małych tętniczkach mięśniowych [7]. Czasami rozróżnienie, czy mamy do czy-

---

## Adres do korespondencji:

lek. Maria Wieteska, Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa, tel.: +48 22 431 21 14, faks: +48 22 434 21 14, e-mail: mwiet@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 16.08.2009. Zaakceptowana do druku: 19.08.2009.

nienia z tętniczym nadciśnieniem płucnym i zakrzepicą *in situ*, czy z CTEPH z dystalną lokalizacją zmian zakrzepowo-zatorowych i wtórnym rozwojem arteriopatii małych naczyń, może być trudne [7]. W tętniczym nadciśnieniu płucnym i CTEPH dysfunkcja śródbłonna prowadzi do zmniejszonej ekspresji syntazy prostacykliny, syntazy tlenku azotu, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie stężenia prostacykliny i NO, stwierdza się natomiast podwyższone stężenie endoteliny – najsilniejszego czynnika naczynioskurczowego w ustroju. Te trzy mechanizmy uważa się obecnie za szczególnie istotne w indukcji przebudowy naczyń płucnych i patogenezie tętniczego nadciśnienia płucnego i stały się one punktem uchwytu dla farmakoterapii [9]. Przy założeniu, że wiele elementów patogenezy tętniczego nadciśnienia płucnego i CTEPH jest wspólnych, racjonalne wydają się próby stosowania w CTEPH leków o udowodnionej skuteczności w tętniczym nadciśnieniu płucnym [10].

### Prostacyklina i jej analogii

Prostacyklina (PGI<sub>2</sub>) jest hormonem tkankowym wytwarzanym z kwasu arachidonowego przez komórki śródbłonna pod wpływem syntazy prostacykliny. Prostacyklina wywołuje efekt biologiczny, działając poprzez zwiększenie aktywności cyklicznej adenylowej i w konsekwencji zwiększenie syntezy wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP), który poprzez aktywację zależnych od cAMP kinaz białkowych i fosforylację określonych białek powoduje zmianę aktywności wielu enzymów wewnątrzkomórkowych. Efektem działania prostacykliny jest rozszerzenie mięśniówki gładkiej naczyń, w tym łożyska płucnego, hamowanie proliferacji i przerostu miocytów gładkich naczyń, bezpośrednie działanie cytoprotekcyjne na komórki śródbłonna i działanie przeciwzapalne. Prostacyklina jest najsilniejszym endogennym inhibitorem płytek krwi [9].

Epoprostenol był pierwszą dożylną prostacykliną stosowaną w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Wadą terapii jest krótki okres półtrwania leku w surowicy (poniżej 6 min), co ogranicza formę jego stosowania do ciągłego wlewu dożylnego poprzez umieszczony na stałe cewnik naczyniowy połączony z żyłą podobojczykową. Do częstych działań niepożądanych leku należą: uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy, drętwienie żuchwy, bóle głowy, biegunka, bóle kończyn. Są one najczęściej przejściowe i zależą od dawki leku. Najpoważniejszym powikłaniem leczenia epoprostenolem, występującym u ok. 0,1–0,6% pacjentów rocznie, jest posocznica związana z zakażeniem dożylnego dostępu naczyniowego [9].

Nie ma badań z randomizacją dotyczących stosowania epoprostenolu w CTEPH. Cabrol i wsp. w jednoośrodkowym badaniu retrospektywnym ocenili skuteczność epoprostenolu u 27 pacjentów z CTEPH, w klasie czynnościowej III i IV wg NYHA, w tym 23 chorych z dystalnym CTEPH i 4 z CTEPH przetrwały co najmniej 14 miesięcy

po operacji. Po 3 miesiącach terapii obserwowano istotną poprawę klasy czynnościowej, wydolności wysiłkowej i parametrów hemodynamicznych. Po 20 miesiącach obserwacji u 18 żyjących pacjentów nadal utrzymywała się poprawa wydolności wysiłkowej i parametrów hemodynamicznych w stosunku do wartości wyjściowych. Średnia dawka epoprostenolu wynosiła 16 ng/kg/min po 3 miesiącach, 30 ng/kg/min w obserwacji długoterminowej. Przeżywalność w tej grupie pacjentów wynosiła 73% w ciągu roku, 59% w ciągu 2 lat i 41% w ciągu 3 lat obserwacji. Częstość działań niepożądanych, w tym powikłań infekcyjnych, była taka sama jak w innych badaniach klinicznych z epoprostenolem [11]. Nagaya i wsp. w jednoośrodkowym prospektywnym badaniu obserwacyjnym bez randomizacji wykazali, że epoprostenol skutecznie obniża opór płucny u chorych z ciężkim CTEPH przed planowaną endarterektomią płucną. U 12 pacjentów ze znacznym podwyższonym oporem płucnym ( $PVR = 1510 \pm 53 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ) zastosowanie epoprostenolu w średniej dawce 6 ng/kg/min doprowadziło do istotnej, 28-procentowej redukcji oporu płucnego ( $PVR = 1088 \pm 58 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ,  $p < 0,01$ ) po 42 dniach terapii. Wykonana po okresie leczenia farmakologicznego endarterektomia płucna wiązała się z 8,3-procentową śmiertelnością, co można uznać za dobry wynik w grupie pacjentów o tak wysokim początkowym naczyniowym oporze płucnym [12]. W innej retrospektywnej obserwacji 9 pacjentów z CTEPH przed planowaną endarterektomią, ze średnim oporem płucnym wynoszącym  $1168 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ , po 10,9-miesięcznym leczeniu epoprostenolem w średniej dawce 19,6 ng/kg/min, u 6 pacjentów doszło do istotnego obniżenia PVR o 28% i poprawy indeksu sercowego, u 3 pacjentów obserwowano wzrost PVR pomimo stosowanego leczenia. Wszyscy pacjenci zostali poddani endarterektomii płucnej, w wyniku której uzyskano istotne obniżenie PVR, wzrost indeksu sercowego i istotne obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej [13].

Treprostinil jest trójcyklicznym analogiem epoprostenolu, bardziej stabilnym chemicznie w temperaturze pokojowej i może być stosowany w postaci ciągłego wlewu dożylnego przez cewnik centralny lub podskórny za pomocą pompy infuzyjnej. Ta ostatnia forma stosowania leku pozwala na uniknięcie działań niepożądanych związanych ze stałą obecnością cewnika w dużych naczyniach żylnych ustroju i związanych z tym powikłań, które są głównym ograniczeniem leczenia epoprostenolem. Największym problemem podczas stosowania treprostinilu jest ból w miejscu umieszczenia kaniuli podskórnej. Występuje on u 85% pacjentów, najczęściej w pierwszych tygodniach terapii, i jest przyczyną odstawienia leku u 8% pacjentów. Pomimo tych ograniczeń wykazano, że pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym, którzy z powodu powikłań zagrażających życiu nie mogą być leczeni epoprostenolem, mogą zostać bezpiecznie przestawieni na wlew podskórny treprostinilu [9]. Przeprowadzono dotychczas tylko jedną jednoośrodkową, retrospektywną anali-

zę leczenia treprostiniem u 25 pacjentów z CTEPH. Siedemnaście pacjentów z dystalnym CTEPH, 6 z przetrwałym nadciśnieniem płucnym po endarterektomii płucnej, 2 z nawrotem zatorowości płucnej po endarterektomii płucnej, wszyscy w klasie czynnościowej III lub IV wg WHO, obserwowano przez co najmniej 12 miesięcy. Wykazano, że w 12. miesiącu leczenia treprostiniem w ciągłym wlewie podskórnym w średniej dawce 28 ng/kg/min poprawie uległa wydolność wysiłkowa, klasa czynnościowa oraz istotnie obniżyło się stężenie NT-proBNP w surowicy. Po 19 miesiącach terapii dokonano oceny hemodynamicznej (średnia dawka leku wynosiła wówczas 37,7 ng/kg/min) i wykazano istotny spadek PVR ( $p = 0,01$ ) i wzrost CI ( $p = 0,02$ ). Pięcioletnie przeżycie analizowane w porównaniu z historyczną grupą kontrolną wynosiło 53% dla grupy leczonej treprostiniem i 15% dla chorych leczonych objawowo. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że leczenie treprostiniem było niezależnym czynnikiem rokowniczym u chorych z CTEPH [14].

Iloprost jest stabilnym analogiem prostacykliny, okres półtrwania w surowicy wynosi 20–25 min, a stosowanie leku w inhalacjach stanowi atrakcyjną formę wykorzystania selektywnego działania prostacykliny na krążenie płucne. Małe, o średnicy 3–5  $\mu\text{m}$  cząsteczki aerozolu docierają do pęcherzyków płucnych, a z nich do wewnątrzrzazikowych tętniczek płucnych. Wadą leku jest dość krótki okres działania i konieczność stosowania inhalacji 6–9 razy na dobę. Przeprowadzono jedno prospektywne, wieloosrodkowe badanie kontrolowane placebo w zwiernym iloprostem, w którym wśród 203 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej III i IV wg NYHA uczestniczyła podgrupa 57 pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH. Trzydziestu trzech pacjentów z CTEPH zostało zrandomizowanych do grupy leczonej iloprostem, a 24 pacjentów do grupy leczonej placebo przez okres 12 tygodni. Wykazano, że terapia iloprostem w średniej dawce 30  $\mu\text{g/kg/dobę}$  poprawia złożony punkt końcowy, jakim był wzrost o 10% dystansu w 6-minutowym teście marszu oraz poprawa o co najmniej jedną klasę czynnościową wg NYHA w stosunku do placebo ( $p = 0,007$ ). Średni wpływ leku na wydłużenie dystansu w 6-minutowym teście marszu wyniósł 36,4 m w całej grupie badanej ( $p = 0,004$ ). Po 12 tygodniach obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych, w tym istotne obniżenie PVR bezpośrednio po inhalacji iloprostu w stosunku do wartości wyjściowych ( $p < 0,001$ ) oraz przed inhalacją w porównaniu z placebo ( $p < 0,01$ ). Lek był dobrze tolerowany, a najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były kaszel i zaczerwienienie twarzy związane z obwodowym rozszerzeniem naczyń [15].

Beraprost sodu jest stabilnym analogiem prostacykliny, o okresie półtrwania 35–45 min, stosowanym w formie doustnej, dobrze tolerowanym przez pacjentów. Ono i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie obserwacyjne 43 pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH, z których 20

było leczonych beraprostem w największej tolerowanej dawce (średnio 132  $\mu\text{g/dobę}$ ), a 23 stosowało terapię konwencjonalną przez 2 miesiące. Po tym okresie w grupie leczonej beraprostem stwierdzono poprawę klasy czynnościowej wg NYHA u 10 pacjentów (50%) oraz poprawę parametrów hemodynamicznych (spadek całkowitego oporu płucnego, obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej). Autorzy sugerowali, że terapia beraprostem w stosunku do terapii konwencjonalnej może wydłużyć przeżycie [16].

## Inhibitory receptorów dla endoteliny

Endotelina-1, produkowana przez śródbłonek naczyń, jest najsilniejszą substancją naczyniokurczącą w ustroju. Swoją biologię wywołuje poprzez 2 typy receptorów umieszczonych na komórkach śródbłonna i komórkach miocytów gładkich naczyń. Pobudzenie receptorów typu A i B na miocytach gładkich wywołuje aktywację błonowej fosfolipazy C, sprzężonej z białkiem G, która powoduje uwalnianie wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych. Zwiększone stężenie wapnia w cytozolu aktywuje swoiste kinazy białkowe i indukuje procesy fosforylacji. W efekcie endotelina powoduje silny skurcz naczyń, stymuluje podział i proliferację miocytów gładkich naczyń, ma działanie prozakrzepowe, prozapalne, stymuluje włóknienie i w konsekwencji odgrywa główną rolę w patogenezie nadciśnienia płucnego [9]. Pobudzenie receptorów typu B na śródbłonku naczyniowym zwiększa klirens endogenny endoteliny, stymuluje syntezę tlenku azotu (NO) i PGI<sub>2</sub> przez komórki śródbłonna. U chorych z CTEPH stwierdza się zwiększone stężenie endoteliny-1 oraz zwiększoną ekspresję receptorów typu B [10].

Bosentan jest nieselektywnym antagonistą receptorów dla endoteliny stosowanym w formie doustnej. Jest metabolizowany przez enzymy mikrosomalne wątroby i może powodować wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, efekt ten jest zależny od dawki. Ośmiokrotny wzrost aktywności enzymów wątrobowych, będący bezwzględny wskazaniem do przerwania terapii, obserwowano u 2,6% pacjentów otrzymujących bosentan w dawce 125 mg dwa razy na dobę [21]. W retrospektywnym [17] i kilku prospektywnych [18–20] badaniach bez randomizacji wykazano korzystny wpływ bosentanu na wydolność wysiłkową i parametry hemodynamiczne chorych z CTEPH. Dostępne jest obecnie jedno prospektywne, wieloosrodkowe badanie z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, dotyczące chorych z CTEPH – BENEFIT. Do badania włączono 157 pacjentów z nieoperacyjnym lub przetrwałym ponad 6 miesięcy po endarterektomii płucnej CTEPH i oceniano dwa niezależne pierwszorzędowe punkty końcowe: zmianę PVR w ocenie hemodynamicznej oraz zmianę w stosunku do wartości wyjściowych dystansu w 6-minutowym teście marszu po 16 tygodniach leczenia bosentanem lub przyjmowania placebo. Do grupy leczonej bosentanem zrandomizowano

77 pacjentów, a do grupy placebo 80 pacjentów. Pacjenci otrzymywali dawkę 62,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 4 tygodnie terapii, a następnie dawkę zwiększano do 125 mg dwa razy na dobę. Zaobserwowano istotny spadek oporu płucnego w grupie leczonej bosentanem w stosunku do grupy placebo ( $p < 0,0001$ ), a efekt związany z leczeniem wynosił 24% w stosunku do grupy placebo. Dystans w 6-minutowym teście marszu uległ wydłużeniu o 2,9 m w grupie leczonej bosentanem i o 0,8 m w grupie placebo, co dało efekt związany z leczeniem +2,2 m i zmiana ta nie była istotna statystycznie ( $p = 0,54$ ). Obserwowano istotny wzrost indeksu sercowego w badaniu hemodynamicznym, istotny spadek stężenia NT-proBNP ( $p = 0,00034$ ) oraz istotną poprawę indeksu duszności Borga ( $p = 0,03$ ), a nie obserwowano istotnej zmiany innych drugorzędowych punktów końcowych: poprawy klasy czynnościowej wg WHO, zmniejszenia czasu do klinicznego pogorszenia, poprawy jakości życia ocenianej w skali punktowej. Leczenie bosentanem było dobrze tolerowane [21].

### Inhibitory fosfodiesterazy 5

Tlenek azotu jest rozpuszczalnym gazem, endogennym czynnikiem naczyniorozszerzającym wytwarzanym przez śródbłonek naczyń krwionośnych z L-argininy pod wpływem syntazy NO. Tlenek azotu stymuluje aktywność cyklazy guanylowej, co prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), aktywacji swoistych kinaz białkowych, następnie do zależnej od cGMP fosforylacji określonych białek i aktywacji swoistych enzymów w komórkach docelowych. Cykliczny guanozynomonofosforan rozkładany jest przez swoistą fosfodiesterazę typu 5, której wysoką ekspresję stwierdzono wybiórczo w naczyniach płucnych, mięśniach gładkich narządów trzewnych, płytkach krwi i ciałach jamistych prącia. Zablockowanie tego enzymu powoduje wzrost wewnątrzkomórkowego cGMP i potęguje działanie NO na komórki docelowe. Tlenek azotu powoduje rozkurcz mięśniówki gładkiej naczyń, hamuje proliferację i przebudowę miocytów gładkich ściany naczyń, ma działanie przeciwpłytkowe, przeciwzapalne, hamuje proces włóknienia i w konsekwencji proces przebudowy naczyń.

Sildenafil jest doustnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5, dobrze tolerowanym przez pacjentów. W kilku prospektywnych, niekontrolowanych badaniach obserwowano korzystny wpływ sildenafilu na wydolność wysiłkową, klasę czynnościową i parametry hemodynamiczne pacjentów z CTEPH [22–23] oraz z ciężkim CTEPH i dysfunkcją lewej komory [24]. Przeprowadzono jedno prospektywne, jednoosobowe badanie z randomizacją, kontrolowane placebo, z sildenafilem, w grupie chorych z CTEPH w klasie czynnościowej II i III wg WHO, niezakwalifikowanych do endarterektomii płucnej lub z przetrwałym nadciśnieniem płucnym utrzymującym się co najmniej 3 miesiące po zabie-

gu operacyjnym. Do grupy otrzymującej sildenafil w dawce 40 mg trzy razy na dobę przez 12 tygodni zrandomizowano 9 pacjentów, a do grupy otrzymującej placebo 10 pacjentów. W badaniu nie osiągnięto pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była istotna poprawa wydolności wysiłkowej. Dystans 6-minutowego marszu wydłużył się o 17,5 m w grupie leczonej sildenafilem w stosunku do placebo i różnica ta nie była znamieną statystycznie ( $p = 0,38$ ). Osiągnięto drugorzędowe punkty końcowe: istotną redukcję PVR w badaniu hemodynamicznym, która wyniosła  $197 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  w stosunku do placebo ( $p = 0,04$ ), oraz istotną poprawę klasy czynnościowej wg WHO ( $p = 0,025$ ). Po 12 tygodniach terapii nie obserwowano istotnego spadku stężenia NT-proBNP w surowicy ani poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza CAMPHOR. Siedemnastu pacjentów włączono do fazy otwartej badania trwającej 12 miesięcy, po której wykazano istotne wydłużenie dystansu w 6-minutowym teście marszu, które wyniosło 49 m ( $p = 0,01$ ), spadek oporu płucnego ( $p = 0,001$ ), obniżenie stężenia NT-proBNP w surowicy ( $p = 0,004$ ) i poprawę jakości życia [25].

### Podsumowanie

Obecnie nie ma wystarczających danych klinicznych przemawiających za rekomendowaniem terapii celowanej u chorych z CTEPH. Większość dostępnych danych pochodzi z niekontrolowanych badań klinicznych o charakterze retrospektywnym, z udziałem małej liczby pacjentów, choć ich wyniki są obiecujące. Ocenę i porównywanie wyników utrudnia także niejednolita konstrukcja badań oraz różne punkty końcowe. Potencjalnymi kandydatami do terapii celowanej w tej ciężkiej, źle rokującej chorobie są pacjenci z CTEPH z dystalnymi zmianami zakrzepowo-zatorowymi niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego, pacjenci z chorobami współistniejącymi znacznie zwiększającymi ryzyko zabiegu endarterektomii płucnej, chorzy z przetrwałym nadciśnieniem płucnym po operacji oraz chorzy ze znacznie podwyższonym oporem płucnym przed planowaną endarterektomią płucną lub przeszczepem płuc, jako terapii pomostowej zmniejszającej ryzyko tych zabiegów. Chociaż żaden ze swoistych leków stosowanych w tętnicznym nadciśnieniu płucnym nie został dotąd formalnie zarejestrowany do stosowania w CTEPH, już teraz w praktyce klinicznej wielu pacjentów otrzymuje takie leczenie. Skuteczność kilku nowych substancji testowanych w tętnicznym nadciśnieniu płucnym jest równolegle sprawdzana w badaniach z randomizacją w populacji chorych z nieoperacyjnym CTEPH.

W celu opisanego częstości występowania nieoperacyjnego CTEPH oraz stosowanych obecnie w praktyce sposobów jego leczenia zorganizowano międzynarodowy rejestr, w którym uczestniczyły również dwa polskie ośrodki. Wyniki rejestru zostały przedstawione w Zurichu pod koniec października 2009 r. oraz podczas Forum Krążenia Płucnego w Warszawie 13–14 listopada 2009 r.



## Piśmiennictwo

1. Fedullo P, Auger W, Rubin J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 2001; 345: 1465-72.
2. Pengo V, Anthonie W, Lensing M, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Eng J Med* 2004; 350: 2257-64.
3. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
4. Kim N. Assessment of operability in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Surg* 2006; 3: 584-8.
5. Jamieson S, Kapelanski D, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-64.
6. Dartevelle P, Fadel F, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-48.
7. Galiè N, Kim N. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Surg* 2006; 3: 571-6.
8. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685-92.
9. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary hypertension. *New Eng J Med* 2004; 351: 1425-36.
10. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Surg* 2006; 3: 594-600.
11. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 357-62.
12. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338-43.
13. Bresser P, Fedullo P, Auger W, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 595-600.
14. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Weisbauer F, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 483-9.
15. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *New Eng J Med* 2002; 347: 322-9.
16. Ono F, Nagaya N, Okumura H. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with thromboembolic pulmonary hypertension without major vessels obstruction. *Chest* 2003; 123: 1583-8.
17. Huges R, Bonderman D, Suntharalingam J, et al. The efficacy of bosentan in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 138-43.
18. Hoeper M, Kramm T, Wilkens H, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363-7.
19. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599-603.
20. Ulrich S, Speich R, Domenighetti B, et al. Bosentan therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 673-80.
21. Jais X, Armini A, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 2: 2127-34.
22. Ghofrani H, Schermuly R, Rose F, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139-41.
23. Reichenberger F, Viswinckel R, Etrke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922-7.
24. Seth A, Park J, Ong Y, et al. Early haemodynamic benefit of sildenafil in patients with coexisting chronic thromboembolic pulmonary hypertension and left ventricular dysfunction. *Vascul Pharmacol* 2005; 42: 41-5.
25. Suntharalingam J, Treacy C, Doughty N, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229-36.