

# Nadciśnienie płucne u pacjentów z chorobami tkanki łącznej

Pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis

Michał Cieurzyński, Piotr Bienias, Piotr Pruszczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Instytut Stomatologii, Akademia Medyczna, Warszawa

Kardiologia Pol 2007; 65: 994-1000

## Nadciśnienie płucne – definicja, klasyfikacja, patogeneza

Nadciśnienie płucne (NP) rozpoznaje się, gdy podczas bezpośredniego pomiaru hemodynamicznego średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynosi  $>25$  mmHg w spoczynku lub  $>30$  mmHg podczas wysiłku [1]. Aktualna klasyfikacja NP, obejmująca pięć głównych kategorii, jest zawarta w Tabeli I. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób tkanki łącznej to najczęściej tętnicze NP, w którym zmiany chorobowe dotyczą małych tętniczek płucnych. Jednakże w niektórych przypadkach w przebiegu chorób tkanki łącznej dochodzi do zmian chorobowych w mięszu płucnym, co wywołuje NP wtórne do uszkodzenia płuc. Nadciśnienie płucne jest groźnym powikłaniem chorób tkanki łącznej, takich jak: twardzina układowa, toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej oraz, rzadziej, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia skórno-mięśniowego oraz zespołu Sjögrena [2].

Zmiany w łożysku płucnym w przebiegu NP prowadzą do wzrostu oporu płucnego oraz przeciążenia ciśnieniowego prawej komory serca. Odpowiedzią prawej komory na wzrost obciążenia następczego jest powiększenie jej jam oraz przerost ścian. Narastanie oporu płucnego podczas progresji choroby prowadzi do rozwoju prawokomorowej niewydolności serca, a w schyłkowym okresie może występować zespół małego rzutu i zgon [3].

W przebiegu tętniczego NP za wzrost obciążenia następczego prawej komory odpowiadają zmiany cho-

robowe w drobnych tętniczkach płucnych. Główną rolę patogenetyczną odgrywa dysfunkcja śródbłonna wyrażająca się upośledzeniem produkcji substancji wazodylatacyjnych, takich jak tlenek azotu (NO) czy prostacykliny, oraz nadmiernym wydzielaniem czynników kurczących naczynia: endoteliny-1 (ET-1) i tromboksanu  $A_2$ . Morelli i wsp. stwierdzili podwyższone stężenie ET-1 u 10 osób z grupy 20 chorych z twardziną układową powikłaną NP. Autorzy nie wykazali jednak korelacji pomiędzy wysokością ciśnienia w tętnicy płucnej a stężeniem ET-1 [4]. Shen i wsp. stwierdzili podwyższone stężenie ET-1 u chorych z toczniem rumieniowatym powikłanym NP w porównaniu z chorymi bez NP [5]. W badaniach histopatologicznych u chorych z tętnicznym NP stwierdza się przebudowę ścian tętniczek płucnych wywołaną proliferacją komórek śródbłonna, mięśni gładkich naczyń, zmianami zapalnymi oraz wtórnymi procesami zakrzepowymi. Obserwuje się także tzw. zmiany splotowate, uważane za patognomiczne w przebiegu tętniczego NP [1]. U chorych z mieszaną chorobą tkanki łącznej wykazano nadmierną aktywację cytokin zapalnych uwalnianych z monocytów, mogących aktywować komórki śródbłonna [6]. Stwierdzono także podwyższenie stężenia trombomoduliny oraz czynnika von Willebranda u chorych z twardziną układową powikłaną NP [7, 8]. W patogenezie rozwoju tętniczego NP w przebiegu chorób tkanki łącznej rozważane są również mechanizmy autoimmunologiczne. Wykazano zwiększoną częstość występowania przeciwciał przeciw komórkom śródbłonna (aECA) u chorych z twardziną układową

---

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Michał Cieurzyński, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Instytut Stomatologii Akademii Medycznej, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, tel.: +48 22 502 11 44, +48 501 730 654, e-mail: mcieurzyn@amwaw.edu.pl

Praca wpłynęła: 18.01.2007. Zaakceptowana do druku: 31.01.2007.

**Tabela I.** Klasyfikacja nadciśnienia płucnego przyjęta w 1998 r. w Evian i zmodyfikowana w 2003 r. w Wenecji

<b>1. Tętnicze nadciśnienie płucne</b>
1.1. Idiopatyczne
1.2. Rodzinne
1.3. Związane z:
1.3.1. Chorobą tkanki łącznej
1.3.2. Wrodzoną wadą serca z lewo-prawym przeciekiem
1.3.3. Nadciśnieniem wrotnym
1.3.4. Zakażeniem HIV
1.3.5. Lekami lub toksynami
1.3.6. Innymi (choroby tarczycy, glikogenozy, choroba Gauchera, choroba Rendu, Oslera i Webera, hemoglobinopatie, zespoły mieloproliferacyjne, po splenektomii)
1.4. Związane z zajęciem włośniczek i żył płucnych
1.4.1. Zarostowa choroba żył płucnych
1.4.2. Hemangiomatoza płucna
1.5. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
<b>2. Żylne nadciśnienie płucne</b>
2.1. Choroby lewego przedsionka lub lewej komory
2.2. Choroby zastawek lewej części serca
<b>3. Nadciśnienie płucne związane z chorobami układu oddechowego i/lub hipoksemią</b>
3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
3.2. Śródmiąższowe choroby płuc
3.3. Zaburzenia oddychania w czasie snu
3.4. Hipowentylacja pęcherzykowa
3.5. Długotrwałe przebywanie na dużych wysokościach
3.6. Anomalie rozwojowe
<b>4. Nadciśnienie płucne związane z przewlekłą chorobą zakrzepową i/lub zatorową</b>
4.1. Zmiany zakrzepowo-zatorowe w proksymalnych tętnicach płucnych
4.2. Zmiany zakrzepowo-zatorowe w dystalnych tętnicach płucnych
4.3. Niezakrzepowa zatorowość płucna (komórkami nowotworowymi, pasożytami, ciałem obcym)
<b>5. Inne</b>
sarkoidoza, histiocytoza X, limfangiomatoza, ucisk naczyń płucnych przez węzły chłonne, guzy, zwłókniające zapalenie śródpiersia

oraz ich związek z rozwojem NP w populacji chorych z toczniem rumieniowatym układowym [9, 10]. Stwierdzono również zależność pomiędzy występowaniem przeciwciał przeciw centromerom oraz przeciw histonom a powikłaniami sercowo-naczyniowymi u chorych z twardziną układową [11]. Inni autorzy, w grupie 92 chorych z twardziną układową, wykazali związek pomiędzy obecnością przeciwciał przeciw topoizomerazie II alfa a rozwojem NP [12].

### Objawy kliniczne

Objawy kliniczne NP rozwijającego się w przebiegu chorób tkanki łącznej nie różnią się od objawów występujących w jego innych postaciach. Głównym objawem podmiotowym jest postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku spowodowane dusznością. W początkowym okresie choroby występuje duszność wysiłkowa, a następnie spoczynkowa. Chorzy zgłaszają ponadto osłabienie, kołatania serca, zasłabnięcia. W zależności od nasilenia NP stwierdza się unoszenie prawokomorowe, szmer niedomykalności trójdzielnej, a także w róż-

nym stopniu wyrażone przedmiotowe objawy prawokomorowej niewydolności serca: obrzęki obwodowe, powiększenie wątroby i śledziony oraz przesięki do jam ciała (opłucnej, otrzewnej i worka osierdziowego).

### Epidemiologia i rokowanie

Ze wszystkich chorób tkanki łącznej NP najczęściej występuje w przebiegu twardziny układowej. Jest to choroba tkanki łącznej charakteryzująca się zmianami w mikrokrążeniu, masywnym odkładaniem się kolagenu oraz zjawiskami autoimmunologicznymi, z obecnością swoistych przeciwciał [13]. Równocześnie z zajęciem skóry rozwijają się rozległe zmiany włókniste w narządach wewnętrznych: sercu, płucach, nerkach i przewodzie pokarmowym. Stopień zaawansowania zmian w obrębie serca i płuc jest jednym z głównych czynników niekorzystnie wpływających na przebieg kliniczny i rokowanie u chorych z twardziną układową. Etiologia choroby nie jest dotychczas znana. W patogenezie twardziny układowej uwzględnia się kilka mechanizmów wpływających na jej rozwój, z których najważniejsze to:

zmiany w małych naczyniach krwionośnych z uszkodzeniem śródbłonna i przewlekłym odczynem zapalnym, zaburzenia syntezy kolagenu, reakcje autoimmunologiczne, czynniki hormonalne [13, 14]. Twardzina układowa może występować w postaci z ograniczonymi stwardnieniami skóry (ang. *limited scleroderma*) lub w postaci z uogólnionymi stwardnieniami (ang. *scleroderma diffusa*). Uogólnioną postać twardziny stwierdza się w 12–15 przypadkach na milion na rok i jest ona 4-krotnie częstsza u kobiet niż u mężczyzn [13].

Steen i wsp. ocenili 953 chorych z uogólnioną postacią twardziny układowej. Istotnie klinicznie zajęcie nerek wykazano u 177 (19%) chorych, objawowe zajęcie serca stwierdzono u 143 (15%) chorych, zmiany w płucach obserwowano u 151 (16%) badanych, a zmiany w układzie pokarmowym u 74 (8%) [15]. Ioannidis i wsp. w opublikowanej w 2005 r. metaanalizie obejmującej 1642 przypadki twardziny, zajęcie nerek wykazali u 173 (10,5%) chorych, objawowe zajęcie serca u 165 (10,1%), a objęcie procesem chorobowym płuc u 280 (31,7%) spośród 883 badanych, u których oceniono układ oddechowy [16].

Za rozwój NP w przebiegu twardziny układowej odpowiadają dwa główne mechanizmy patofizjologiczne: zmiany w naczyniach łożyska płucnego prowadzące do zwiększenia obciążenia następczego prawej komory oraz włóknienie płuc. Pierwszy z nich występuje częściej w twardzinie typu *limited* i powoduje tętnicze NP. Włóknienie płuc stwierdzane jest zazwyczaj w uogólnionej postaci choroby i jest przyczyną NP wtórnego do zajęcia płuc i hipoksemii [17].

W zależności od kryteriów rozpoznawania, badanej populacji oraz stosowanych metod diagnostycznych, NP stwierdza się u 5–50% chorych z twardziną [18]. Częstość występowania NP u chorych z twardziną układową przedstawia Tabela II.

Koh i wsp. wykazali NP u 17 (4,9%) spośród 344 chorych z twardziną [17]. Hachulla i wsp. opublikowali w 2005 r. prospektywne, wieloośrodkowe badanie oceniające częstość występowania NP w populacji francu-

skiej – wykazali NP u 47 (8%) spośród 599 chorych z twardziną poddanych badaniu echokardiograficznemu i cewnikowaniu serca [19]. Mukerjee i wsp., podczas cewnikowania serca, stwierdzili NP u 89 (12%) chorych z grupy 722 badanych z twardziną [18]. Battle i wsp., postępując się oceną dopplerowską, wykazali NP u 12 (35%) z grupy 34 chorych z twardziną [20]. Również inni autorzy na podstawie pomiarów dopplerowskich stwierdzili występowanie NP u 30–50% chorych z twardziną [14, 21, 22]. Wśród 56 chorych z twardziną układową diagnozowanych w naszym ośrodku, NP w ocenie echokardiograficznej (TVPG >30 mmHg) stwierdzono u 16 badanych (28%). Należy jednak pamiętać, że ostateczne rozpoznanie tętniczego NP opiera się na wynikach pomiarów oporu płucnego uzyskanych podczas cewnikowania prawego serca.

Do czasu wprowadzenia do praktyki klinicznej inhibitorów ACE najczęstszą przyczyną zgonu chorych z twardziną układową były przetomy nerkowe w przebiegu postępującej niewydolności nerek. Obecnie czynnikiem najbardziej obciążającym rokowanie jest NP. Tętnicze NP oraz włóknienie płuc są przyczyną ponad 50% zgonów chorych z twardziną układową [23].

W pracy Koha i wsp. oceniono 17 chorych z NP w przebiegu twardziny układowej. U 4 chorych poddanych bezpośrednio pomiarowi hemodynamicznemu średnia wartość skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej wynosiła  $68 \pm 24$  mmHg. W grupie pozostałych 13 chorych średnia wartość skurczowego ciśnienia w prawej komorze oceniona metodą dopplerowską wynosiła  $53 \pm 13,8$  mmHg. Z całej badanej grupy 14 chorych zmarło z powodu prawokomorowej niewydolności serca wtórnej do NP. Średni czas przeżycia od momentu rozpoznania NP wynosił 12 mies. (95% CI 4–40) [17]. W cytowanej już pracy Mukerjee i wsp. poddano analizie 722 chorych z twardziną. Rozpoznanie NP ustalono podczas cewnikowania serca u 89 (12%) chorych. Przeżycie roczne badanych z NP wynosiło 81%, 2-letnie 63%, a 3-letnie 56%, mimo że u wszystkich chorych

**Tabela II.** Częstość występowania nadciśnienia płucnego u chorych z twardziną układową

Autor badania	Metoda pomiaru ciśnienia w tętnicy płucnej	Liczba badanych	Liczba osób z nadciśnieniem płucnym
Koh i wsp. [17]	echokardiografia, cewnikowanie serca	344	17 (4,9%)
Hachulla i wsp. [19]	echokardiografia, cewnikowanie serca	599	47 (7,8%)
Mukerjee i wsp. [18]	cewnikowanie serca	722	89 (12%)
Battle i wsp. [20]	echokardiografia	44	12 (35%)
Schachna i wsp. [21]	echokardiografia	709	274 (38,6%)
Emdin i wsp. [14]	echokardiografia, cewnikowanie serca	28	11 (39%)
Morelli i wsp. [22]	echokardiografia	31	15 (48%)

prowadzono leczenie NP zgodnie z obowiązującymi standardami [18]. U chorych z NP w przebiegu twardziny układowej stwierdzono wyższe ryzyko zgonu niż u chorych z idiopatycznym NP. Kawut i wsp. porównali 22 chorych z NP w przebiegu twardziny i 33 chorych z idiopatycznym NP. Parametry hemodynamiczne i stosowane leczenie nie różniły się pomiędzy grupami. Roczne przeżycie chorych z twardziną układową wynosiło 55%, a chorych z idiopatycznym NP 84% [24].

U chorych z toczniem rumieniowatym układowym NP stwierdza się nieco rzadziej niż u chorych z twardziną, bo w 4–14% przypadków. Całkowita śmiertelność w tej grupie chorych wynosi 25–50% w ciągu 2 lat od rozpoznania NP [25]. Li i wsp. ocenili 419 chorych z toczniem rumieniowatym. Nadciśnienie płucne stwierdzono u 18 (4,3%) z nich. W ciągu obserwacji trwającej średnio 23,6 mies. zmarło 4 (22%) chorych z NP [26]. W grupie 117 chorych z toczniem Johnson i wsp. stwierdzili NP u 16 chorych (14%) [27]. Simonson i wsp. wykazali NP u 5 (14%) z grupy 36 chorych z toczniem. Po 5 latach obserwacji częstość NP wzrosła do 43% chorych z tej grupy [28].

Nadciśnienie płucne występuje także w przebiegu mieszanej choroby tkanki łącznej. Na podstawie pojedynczych doniesień uważa się, że częstość NP w tej grupie chorych może sięgać aż 50% [29]. Dawson i wsp. poddali analizie 146 chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Stwierdzili oni tętnicze NP u 21% chorych, u kolejnych 6% chorych wykazali NP w przebiegu uszkodzenia mięszu płuc [30]. Opisywano także przypadki NP u chorych z zapaleniem skórno-mięśniowym oraz zespołem Sjögrena [2].

## Diagnostyka

Echokardiografia przezklatkowa (TTE) jako metoda nieinwazyjna oraz łatwo dostępna jest badaniem przesiewowym w diagnostyce NP, a także służy do monitorowania postępu choroby u chorych z już rozpoznanym NP. Zalecane jest coroczne wykonywanie badania echokardiograficznego w celu wykrycia NP u bezobjawowych chorych z twardziną układową i u objawowych chorych z innymi schorzeniami tkanki łącznej [2].

Przy zastosowaniu techniki dopplerowskiej możliwy jest dokładny pomiar prędkości fali zwrotnej w razie istnienia niedomykalności zastawki trójdzielnej. Postępując się równaniem:

$$RVSP = 4v^2 + RAP,$$

gdzie: RVSP – skurczowe ciśnienie w prawej komorze (ang. *right ventricular systolic pressure*),  $v$  – maksymalna prędkość fali niedomykalności trójdzielnej, RAP – ciśnienie w prawym przedsionku (ang. *right atrial pressure*), można wiarygodnie ocenić skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej, które przy braku zwężenia drogi od-

plywu jest równe skurczowemu ciśnieniu w prawej komorze [1]. Za NP w ocenie echokardiograficznej uważa się podwyższenie RVSP >36 mmHg (dodając prawidłowe ciśnienie w prawym przedsionku – 5 mmHg), co odpowiada prędkości fali niedomykalności trójdzielnej >2,8 m/s [1]. Metoda ta – jako nieinwazyjna, precyzyjna, dość łatwa do przeprowadzenia – na stałe weszła do metodyki badania echokardiograficznego. Przy użyciu doplera ciągłego falę zwrotną niedomykalności trójdzielnej można zarejestrować u ponad 90% chorych z NP. W porównaniu z bezpośrednim pomiarem ciśnienia w tętnicy płucnej średni błąd w ocenie echokardiograficznej wynosi 5–9 mmHg [31]. Curie i wsp. na materiale 111 chorych z zarejestrowaną echokardiograficznie falą zwrotną niedomykalności trójdzielnej stwierdzili ścisłą korelację z pomiarami inwazyjnymi ( $r=0,96$ ) [32]. W grupie 33 chorych z twardziną układową poddanych cewnikowaniu serca w celu oceny skurczowego ciśnienia w prawej komorze Denton i wsp. wykazali wysoką korelację z oceną dopplerowską ( $r=0,83$ ;  $p < 0,001$ ) [33].

Badania czynnościowe płuc oraz gazometria krwi tętnicznej są przydatne w diagnostyce zajęcia płuc procesem chorobowym. U chorych z NP w przebiegu chorób tkanki łącznej zazwyczaj stwierdza się obniżenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla ( $DL_{CO}$ ) do 40–80% wartości należnej oraz niewielkiego lub średniego stopnia zmniejszenia objętości oddechowej [2].

W celu dokładnego obrazowania tkanki płucnej i wykrycia zmian włóknistych w przebiegu chorób układowych wykorzystuje się tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości. W ostatnich latach do diagnostyki kardiologicznej na stałe weszło oznaczanie stężenia peptydów natriuretycznych typu A i B (ANP i BNP). Peptyd BNP jest uwalniany z kardiomiocytów komór serca w wyniku ich nadmiernego rozciągnięcia (co ma miejsce przy przeciążeniu objętościowym i ciśnieniowym). Podwyższone stężenia BNP stwierdzono u chorych z lewokomorową niewydolnością serca, a także z pierwotnym NP, ostrą zatorowością płucną oraz przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym [34]. Co bardzo istotne, oprócz wartości diagnostycznej, stwierdzono także istotne znaczenie rokownicze podwyższonego stężenia BNP [35].

W pojedynczych pracach wykazano zwiększenie stężenia BNP u chorych z twardziną. Mukerjee i wsp. poddali analizie 49 chorych z twardziną układową. U 23 z nich na podstawie pomiarów hemodynamicznych stwierdzono NP. W całej badanej grupie oznaczono stężenie N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP). Średnie stężenie NT-proBNP u 23 chorych z NP wynosiło 3365 pg/ml vs 347 pg/ml u chorych bez NP. Co bardzo interesujące, wykazano istotne korelacje między stężeniem NT-proBNP a wartością średniego ciśnienia w tętnicy płucnej ( $r=0,53$ ;

$p < 0,05$ ) oraz wartością całkowitego oporu płucnego ( $r=0,49$ ;  $p < 0,05$ ) [36].

Wyniki interesujących badań opublikowali Emdin i wsp. Ocenili oni 28 chorych z twardziną układową, w tym 11 z NP. W całej badanej grupie stwierdzono wyższe stężenie BNP niż w grupie kontrolnej ( $163 \pm 47$  vs  $8 \pm 1$  pg/ml,  $p < 0,001$ ). Dodatkowo, 11 chorych z NP charakteryzowało się wyższą wartością BNP niż pozostali 17 chorych bez NP ( $344 \pm 86$  vs  $30 \pm 7$  pg/ml,  $p < 0,001$ ). Stwierdzono ponadto istotną korelację pomiędzy skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej ocenianym metodą echokardiograficzną a stężeniem BNP ( $r=0,58$ ;  $p=0,004$ ) [14]. W badaniach własnych w grupie 56 chorych z twardziną układową stwierdziliśmy istotnie wyższe średnie stężenie NT-proBNP niż u badanych z grupy kontrolnej ( $317,9 \pm 781$  vs  $60,9 \pm 44,5$  pg/ml,  $p < 0,001$ ). Ponadto wykazaliśmy istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem NT-proBNP a wysokością ciśnienia w tętnicy płucnej w ocenie echokardiograficznej ( $r=0,33$ ;  $p=0,03$ ).

Dla ostatecznego potwierdzenia NP, oceny jego ciężkości oraz w celu wykluczenia istotnego podwyższenia ciśnienia późnorozkurczowego w lewej komorze zalecane jest wykonanie cewnikowania prawej części serca. Podczas cewnikowania wskazane jest wykonanie ostrego testu hemodynamicznego w celu oceny reaktywności naczyń płucnych i kwalifikacji do ewentualnego leczenia antagonistami kanałów wapniowych. Ostrą próbę hemodynamiczną wykonuje się z podaniem substancji silnie rozszerzającej naczynia płucne: tlenku azotu wziewnie lub coraz rzadziej prostacykliny lub adenozyliny i.v. Za dodatni wynik testu uważa się zmniejszenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej o  $>10$  mmHg oraz średnie ciśnienie w tętnicy płucnej  $<40$  mmHg przy niezmiennym lub zwiększonym rzucie serca [1]. Chorych z dodatnim ostrym testem hemodynamicznym można bezpiecznie poddać leczeniu antagonistami kanałów wapniowych.

### Leczenie

Chorzy z NP w przebiegu chorób układowych, oprócz leczenia NP, wymagają także swoistego postępowania i monitorowania przebiegu choroby podstawowej. Leczenie immunosupresyjne i sterydoterapia, obarczone wieloma działaniami niepożądanymi, stanowią istotną składową postępowania u niektórych chorych. Znacznie mniej wiadomo o korzyściach z leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi u chorych z NP w przebiegu chorób tkanki łącznej niż u chorych z idiopatycznym NP, jednak leczenie to jest zalecane w tej grupie [1, 2]. W piśmiennictwie światowym nie ma wystarczających dowodów na skuteczność antagonistów kanałów wapniowych u chorych z NP w przebiegu

chorób układowych. Leczenie to może być niekorzystne dla chorych ze względu na efekt inotropowo ujemny tej grupy leków. Próbę leczenia doustnego antagonistami kanałów wapniowych należy zastosować tylko u bardzo niewielkiej grupy chorych z dodatnim ostrym testem hemodynamicznym w trakcie cewnikowania serca. Mukerjee i wsp. w grupie 134 chorych z NP w przebiegu twardziny wykonywali cewnikowanie serca z ostrym testem hemodynamicznym. Na podstawie oceny reaktywności naczyń tylko 3 chorych zakwalifikowano do leczenia antagonistami kanałów wapniowych. Po 3 mies. leczenia u żadnego z nich nie utrzymywał się korzystny efekt hemodynamiczny terapii [18]. Podobne wyniki uzyskali Sitbon i wsp. [37].

Ostatnie lata przyniosły burzliwy rozwój swoistej farmakoterapii NP. Wprowadzono do leczenia szereg substancji poprawiających rokowanie u chorych z tętniczym NP, również w przebiegu chorób układowych. Syntetyczna prostacyklina i analogi prostacykliny charakteryzują się silnym działaniem wazodylatacyjnym oraz antyproliferacyjnym na śródbłonek tętniczek płucnych. Ich przydatność w leczeniu chorych z NP wykazano w wielu badaniach klinicznych. Badesch i wsp. opublikowali pracę, w której ocenili 111 chorych z NP w przebiegu twardziny układowej. Chorych randomizowano do leczenia epoprostenolem (syntetyczną prostacykliną podawaną w ciągłej infuzji dożyłnej). Grupa kontrolna otrzymywała leczenie konwencjonalne. Po 12 tygodniach obserwacji stwierdzono istotną statystycznie poprawę wydolności wysiłkowej oraz parametrów hemodynamicznych wśród chorych leczonych epoprostenolem [38]. Oudiz i wsp. poddali ocenie 90 chorych z NP w przebiegu twardziny układowej, tocznia rumieniowatego i mieszanej choroby tkanki łącznej. Badanych randomizowano do grupy leczonej treprostinilem (podskórnie podawanym analogiem prostacykliny) lub placebo. Po trwającej 12 tygodni obserwacji wykazano istotną statystycznie poprawę wydolności wysiłkowej i parametrów hemodynamicznych w grupie leczonej treprostinilem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [39]. Olschewski i wsp. wykazali skuteczność leczenia wziewnym analogiem prostacykliny – iloprostem – w grupie 203 chorych z NP (17% w przebiegu chorób tkanki łącznej) [40]. Galiè i wsp. poddali analizie 130 chorych z NP, spośród których u 13 (10%) przyczyną NP były choroby tkanki łącznej. Chorych randomizowano do leczenia beraprostem, który jest syntetycznym analogiem prostacykliny podawanym doustnie, i placebo. Po 12 tygodniach obserwacji stwierdzono poprawę wydolności wysiłkowej u chorych leczonych beraprostem [41]. W podobnym badaniu Barst i wsp. ocenili 116 chorych z NP (10% w przebiegu chorób tkanki łącznej) randomizowanych do leczenia beraprostem i placebo.

W grupie leczonej aktywnie autorzy wykazali poprawę wydolności wysiłkowej po 3 i 6 mies. leczenia, jednak korzystny efekt zniknął po 9 i 12 mies. terapii [42].

Kolejną grupą leków stosowaną w swoistym leczeniu NP są antagoniści endoteliny-1. Rubin i wsp. ocenili 144 chorych z NP leczonych bosentanem (doustnym antagonistą endoteliny-1). U 42 (29%) badanych NP wystąpiło w przebiegu chorób tkanki łącznej. Po 16 tygodniach obserwacji wykazano istotną statystycznie poprawę wydolności wysiłkowej u chorych leczonych bosentanem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [43]. Stwierdzono także korzystne działanie sitaksentanu (selektywnego antagonisty endoteliny) u chorych z NP w przebiegu chorób tkanki łącznej [44].

W ostatnich latach wykazano również skuteczność sildenafilu (inhibitora fosfodiesterazy 5) w leczeniu chorych z NP w przebiegu chorób tkanki łącznej. Galiè i wsp. randomizowali 278 chorych z NP do leczenia sildenafilem lub placebo. U 84 (30%) chorych NP występowało w przebiegu chorób tkanki łącznej. Po 12 tygodniach obserwacji stwierdzono poprawę wydolności wysiłkowej oraz parametrów hemodynamicznych u chorych leczonych aktywnie [45].

W najbardziej zaawansowanych postaciach tętnicze- go NP w przebiegu chorób tkanki łącznej należy rozważyć możliwość leczenia zabiegowego (septostomia przed- sionkowa) lub chirurgicznego (przeszczepienie płuc).

## Podsumowanie

Wraz z rozwojem nowoczesnych metod diagnostycznych patologiczne zmiany w krążeniu płucnym w przebiegu chorób układowych są coraz lepiej poznane. Nadciśnienie płucne stanowi częste powikłanie chorób tkanki łącznej, zazwyczaj rozwija się powoli, przez długi okres może nie dawać objawów klinicznych, ale często ma najistotniejszy wpływ na rokowanie. Osoby z chorobami tkanki łącznej powinny być poddawane systematycznym badaniom w kierunku NP. Współczesne metody diagnostyczne pozwalają na wczesną identyfikację chorych z NP, objęcie ich kompleksową opieką medyczną oraz włączenie leczenia niejednokrotnie poprawiającego rokowanie.

## Piśmiennictwo

1. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-78.
2. Galiè N, Manes A, Farahani KV, et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus* 2005; 14: 713-7.
3. Torbicki A, Kurzyna M. Nadciśnienie płucne. In: Szczeklik A (ed.). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006; 351-9.
4. Morelli S, Ferri C, Poletti E, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med*, 1995; 99: 255-60.
5. Shen JY, Chen SL, Wu YX, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1999; 18: 147-51.
6. Okawa-Takatsuji M, Aotsuka S, Uwatoko S, et al. Enhanced synthesis of cytokines by peripheral blood monocytes cultured in the presence of autoantibodies against U1-ribonucleoprotein and/or negatively charged molecules: implication in the pathogenesis of pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease (MCTD). *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 427-33.
7. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 1446-9.
8. Scheja A, Eskilsson J, Akesson A, et al. Inverse relation between plasma concentration of von Willebrand factor and CrEDTA clearance in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994; 21: 639-42.
9. Negi VS, Tripathy NK, Misra R, et al. Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 1998; 25: 462-6.
10. Yoshio T, Masuyama J, Sumiya M, et al. Antiendothelial cell antibodies and their relation to pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 2058-63.
11. Martin L, Pauls JD, Ryan JP, et al. Identification of a subset of patients with scleroderma with severe pulmonary and vascular disease by the presence of autoantibodies to centromere and histone. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 780-4.
12. Grigolo B, Mazzetti I, Meliconi R, et al. Anti-topoisomerase II alpha autoantibodies in systemic sclerosis-association with pulmonary hypertension and HLA-B35. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 539-43.
13. Szczeklik A, Musiał J. Choroby tkanki łącznej. In: Januszewicz W, Kokot F (eds.). *Interna. PZWL*, Warszawa 2002; 945-8.
14. Emdin M, Marini C, Passino C. Right ventricular overload and cardiovascular neuroendocrine derangement in systemic sclerosis. *Eur Heart J* 2004; 6 (Suppl F): F68-F73.
15. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437-44.
16. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; 118: 2-10.
17. Koh ET, Lee P, Gladman DD, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 989-93.
18. Mukerjee D, George DSt, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-93.
19. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-800.

20. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996; 110: 1515-9.
21. Schachna L, Wigley FM, Chang B, et al. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest* 2003; 124: 2098-104.
22. Morelli S, De Marzio P, Valesini G, et al. Pulmonary hypertension and systemic sclerosis. *G Ital Cardiol* 1993; 23: 871-6.
23. Steen V. Advancements in diagnosis of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3698-700.
24. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-50.
25. Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. In: Peacock AJ, Rubin LJ (eds.). *Pulmonary circulation*. Arnold, London 2004; 181-90.
26. Li EK, Tam LS. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. *J Rheumatol* 1999; 26: 1923-9.
27. Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus* 2004; 13: 506-9.
28. Simonson JS, Schiller NB, Petri M, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16: 918-25.
29. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 92-107.
30. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, et al. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1320-5.
31. Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J* 1995; 8: 1445-9.
32. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 750-6.
33. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 239-43.
34. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649-53.
35. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
36. Mukerjee D, Yap L, Holmes AM, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97: 1230-6.
37. Sitbon O, Humbert M, Loos V, et al. Who does benefit from long-term calcium channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A 440.
38. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-34.
39. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420-27.
40. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
41. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 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: 1496-502.
42. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-25.
43. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
44. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
45. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.