

BOGUMIŁ HALAWA

Nadciśnienie tętnicze płucne

Pulmonary Arterial Hypertension

Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Płucne nadciśnienie tętnicze jest schorzeniem małych naczyń płucnych charakteryzujące się zwężeniem, proliferacją i przebudową, które prowadzi do narastającego wzrostu oporu płucnego. Choć patogeneza większości postaci płucnego nadciśnienia tętniczego nie jest znana, główne zmiany naczyniowe wskazują na zaburzenia równowagi między działaniami kurczącymi a rozszerzającymi naczyń, czynnikami mitogennymi a inhibitorami czynnika wzrostu oraz czynnikami prozakrzepowymi a przeciwzakrzepowymi. U chorych z rodzinnym płucnym nadciśnieniem tętniczym wykazano obecność dwóch genów receptorów TGF- β . Nadciśnienie płucne dzieli się na pięć grup: płucne nadciśnienie tętnicze, żyłne nadciśnienie płucne, nadciśnienie płucne spowodowane schorzeniami dróg oddechowych lub hipokseміą, nadciśnienie tętnicze płucne wywołane zakrzepami lub zatorami i nadciśnienie płucne związane ze schorzeniami układu naczyniowego. W rozpoznawaniu płucnego nadciśnienia tętniczego do badań podstawowych zalicza się: cewnikowanie serca prawego, przezklatkową echokardiografię dopplerowską, wentylacyjno-perfuzyjną scyntyografię płuc, tomografię komputerową klatki piersiowej, badania krwi na obecność przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwfosfolipidowych, badania serologiczne na obecność HIV oraz badania czynności wątroby. W leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego podstawową rolę odgrywają prostanoidy i antagoniści receptorów wiążących endotelinę, również są prowadzone badania nad inhibitorem fosfodiesterazy-5 – sildenafilem (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 6, 1253–1261).

Słowa kluczowe: płucne nadciśnienie tętnicze, patogeneza, podział, rozpoznawanie, leczenie.

Abstract

Pulmonary arterial hypertension is a disease of the small pulmonary arteries that is characterized by vascular narrowing, proliferation, and remodeling leading to a progressive increase in pulmonary vascular resistance. Although the pathogenesis of most form of pulmonary arterial hypertension is unknown, the main vascular changes suggest the presence of perturbations in the normal relationship between vasoconstriction and vasodilators, mitogenic factors and growth factors inhibitors, and prothrombotic and antithrombotic determinants. In patients with familial pulmonary arterial hypertension two genes TGF- β receptor have been identified. The classification of pulmonary hypertension consisted of five categories including pulmonary arterial hypertension, pulmonary venous hypertension, pulmonary hypertension associated with disorders of the respiratory system or hypoxemia, pulmonary hypertension caused by thrombotic or embolic diseases and pulmonary hypertension caused by disease affecting the pulmonary vasculature. Pulmonary arterial hypertension is diagnosed by various investigations that are essential for making the diagnosis including right heart catheterization, transthoracic Doppler echocardiography, ventilation perfusion lung scintigraphy, chest computerized tomography, and blood test including antinuclear antibody, antiphospholipid antibodies, HIV serology, and liver function test. In the treatment of pulmonary arterial hypertension prostanoid and endothelin receptor antagonists have played a prominent role, phosphodiesterase-5 inhibitor – sildenafil has come into focus of investigation (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 6, 1253–1261).

Key words: pulmonary arterial disease, pathogenesis, clinical classification, diagnosis, therapy.

Nadciśnienie tętnicze płucne (n.t.p.) jest schorzeniem małych tętniczek płucnych, charakteryzujące się przerostem śródbłonna naczyniowego i komórek mięśni gładkich z wnikaniem do tętni-

czek, które w warunkach fizjologicznych są ich pozbawione, a także odkładaniem się miofibroblastów i substancji międzykomórkowej między śródbłonkiem a wewnętrzną warstwą elastyczną

oraz zakrzepami wewnątrznacyniowymi. Zwężenie światła tętniczek płucnych prowadzi do wzrostu oporu i ciśnienia w prawym przedsionku, do spadku pojemności minutowej serca i wysycenia mieszanej krwi żyłnej, wreszcie do niewydolności komory prawej i zgonu. W pierwszym roku od rozpoznania n.t.p. umiera 23–32% chorych, w drugim 44–60%, a w trzecim 62–78% [1].

Czynniki usposabiające do występowania n.t.p. przedstawiono tabeli 1.

Za jeden z ważnych czynników etiopatogenetycznych n.t.p. przyjmuje się przerost śródbłonka naczyniowego, jego uszkodzenie spowodowane hipoksją, stresem ścinania, toksycznym działaniem niektórych leków lub procesem zapalnym powoduje bowiem zachwianie równowagi między wydzielaniem czynników rozszerzających a kurczących naczynia, z przewagą działania tych ostatnich. Do substancji rozszerzających naczynia wydzielanych przez śródbłonek naczyniowy zalicza się prostacyklinę i tlenek azotu, które oprócz zwiększenia przepływu krwi przez tętniczki płucne hamują przerost mięśniówki, zapobiegają agregacji płytek krwi i uwalniania z nich czynników prokoagulacyjnych, naczynioaktywnych i mutagennych, naczyniorozszerzająco działa również naczynioaktywny peptyd jelitowy. Do czynników kurczących naczynia, o działaniu przeciwnym do prostacykliny i tlenu azotu, zalicza się tromboskan A_2 i endotelinę 1. U chorych na n.t.p., zwłaszcza pierwotne, występuje spadek syntezy w śródbłonekach naczyniowych prostacykliny i tlenu azotu oraz stężenia w surowicy naczynioaktywnego peptydu jelitowego, co przy względnej przewadze tromboksanu A_2 i endoteliny 1 powoduje wzrost oporu płucnego, spadek pojemności minutowej serca, niekorzystną przebudowę tętniczek płucnych i wzrost agregacji płytek krwi. W pierwotnym n.t.p., szczególnie u chorych leczonych deksfenfluraminą, wykazano również wzrost w surowicy stężenia serotoniny (5-hydroksytryptaminy) z obniżonym wchłanianiem zwrotnym przez płytki krwi, która kurczy naczynia i pobudza przerost mięśni gładkich tętnic bez wpływu na agregację płytek krwi. Stwierdzono również, że hipoksemia towarzysząca schorzeniom płuc hamuje kanały wapniowe woltażozależne oraz podwyższa w surowicy stężenia adrenomeduliny. Hamowanie kanałów wapniowych powoduje skurcz i przerost tętniczek płucnych na skutek zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, wzrost natomiast stężenia adrenomeduliny wydaje się raczej markerem nadciśnienia płucnego, a nie jego przyczyną, ponieważ adrenomedulina u osób zdrowych rozszerza naczynia płucne [2, 3]. W etiopatogenezie rodzinnego n.t.p. u 10% do 20% chorych bez rodzinnego występo-

Tabela 1. Czynniki usposabiające do występowania nadciśnienia tętniczego płucnego

Table 1. Risk factors for pulmonary arterial hypertension

Czynniki pewne (Definite)	Bardzo prawdopodobne (Very likely)	Prawdopodobne (Likely)
Fenfluramina (Fenfluramine)	amfetamina (amphetamines)	meta-amfetamina (metaamphetamines)
Deksfenfluramina (Dezfenfluramine)	L-tryptofan (L-tryptophan)	kokaina (cocaine)
Płeć (Gender)	nadciśnienie wrotne (portal hypertension)	chemioterapeutyki (chemotherapeutic agents)
Zakażenie HIV (HIV infection)	kolagenowe schorzenia naczyń (collagen vascular disease) wrodzone przetoki systemowo-płucno-sercowe (congenital systemic-pulmonary cardiac shunts)	ciąża (pregnancy) nadciśnienie układowe (systemic hypertension) schorzenia tarczycy (thyroid disorders)

wania choroby wykazano, że przyczyną mogą być mutacje dwóch receptorów z rodziny przekształcających czynnik wzrostu β , który jest odpowiedzialny za wzrost syntezy substancji międzykomórkowej [4].

Nadciśnienie płucne dzielono początkowo na n.t.p. pierwotne i wtórne, a od 1998 r. obowiązuje podział na: nadciśnienie tętnicze płucne, nadciśnienie tętnicze żyłne, nadciśnienie tętnicze towarzyszące schorzeniom dróg oddechowych lub hipoksji, nadciśnienie tętnicze płucne spowodowane przewlekłymi schorzeniami zakrzepowymi lub zatorowymi oraz na nadciśnienie tętnicze płucne bezpośrednio spowodowane schorzeniami naczyń płucnych. Podział ten, zmodyfikowany w 2003 roku, przedstawiono w tabeli 2 [5].

Do najczęstszych objawów n.t.p. należą: spadek tolerancji wysiłków fizycznych, duszność wysiłkową, uczucie zmęczenia i osłabienie oraz ból klatki piersiowej zbliżony do niedokrwienne. W badaniu przedmiotowym najczęściej stwierdza się: zaakcentowanie II tonu nad tętnicą płucną, szmer skurczowy nad zastawką trójdzielną, szmer rozkurczowy nad tętnicą płucną, trzeci ton nad komorą prawą, poszerzenie żył szyjnych, a w zaawansowanych postaciach choroby niewydolność prawokomorową. W badaniu przesiewowym wykonuje się EKG, zdjęcie klatki piersiowej i przekłatkowe echokardiograficzne badanie serca. W badaniu EKG stwierdza się u około 85% chorych na n.t.p. przerost komory prawej i prawego przedsionka, ale czułość tego badania ocenia się

Tabela 2. Zmodyfikowany podział nadciśnienia tętniczego płucnego**Table 2.** Revisited clinical classification of pulmonary hypertension

<p>Nadciśnienie tętnicze płucne (Pulmonary artery hypertension)</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwotne (idiopathic) rodzinne (familial) uwarunkowane obecnością czynników zagrożenia (associated with risk factors) <ul style="list-style-type: none"> kolagenowe schorzenie naczyń (collagen vascular disease) wrodzony przeciek z krążenia systemowego do płucnego (congenital systematic-to-pulmonary shunts) nadciśnienie wrotne (portal hypertension) infekcja HIV (HIV infection) leki i toksyny (drugs and toxins) inne choroby tarczycy, spichrzeniowe, hemoglobinopatie, splenektomia (other: thyroid disease, glycogen storage disease, hemoglobinopathies, splenectomy) skojarzone ze znacznym zajęciem żył lub kapilarów (associated with significant venous or capillary involvement) <ul style="list-style-type: none"> schorzenie z zamknięciem płucnych naczyń żylnych (pulmonary veno-occlusive disease) hemangiomatoza kapilarów płucnych (pulmonary capillary hemangiomatosis) przetrwale nadciśnienie płucne noworodków (persistent pulmonary hypertension of the newborn)
<p>Nadciśnienie płucne spowodowane schorzeniami lewej połowy serca (Pulmonary hypertension left heart disease)</p> <ul style="list-style-type: none"> schorzenia przedsionka lub komory lewej (left-sided atrial or ventricular heart disease) wady zastawki dwudzielnej lub aortalnej (left-sided valvular heart disease)
<p>Nadciśnienie płucne towarzyszące schorzeniom płuc i/lub hipoksemii (Pulmonary hypertension associated with lung diseases and/or hypoxemia)</p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekła obturacyjna choroba płuc (chronic obstructive pulmonary disease) śródmiąższowe schorzenia płuc (interstitial lung disease) bezdech śródsenny (sleep-disordered-breathing) schorzenia przebiegające z hipowentylacją pęcherzykową (alveolar hypoventilation disorders) długotrwałe przebywanie na dużych wysokościach (chronic exposure to high altitude)
<p>Nadciśnienie płucne spowodowane przewlekłymi schorzeniami zakrzepowymi i/lub zatorowymi (Pulmonary hypertension associated due to chronic thrombotic and/or embolic disease)</p> <ul style="list-style-type: none"> zakrzepowo-zatorowe zwężenie bliższej części tętniczek płucnych (thromboembolic obstruction of proximal pulmonary arteries) zakrzepowo-zatorowe zwężenie dalszej części tętniczek płucnych (thromboembolic obstruction of distal pulmonary arteries) niezakrzepowe zatory płucne (guzy, pasożyty, inny materiał) (non-thrombotic pulmonary embolism (tumor, parasites foreign material))
<p>Różne: sarkoidoza, histiocytoza X, limfangiomatoza, ucisk tętnic płucnych (Others: sarcoidosis, histiocytosis X, lymphangiomatosis, compression of pulmonary vessels)</p>

tyko na 55%, a swoistość na 70% [6]. W przekłatkowej echokardiografii dopplerowskiej, oprócz wielkości i czynności prawej komory serca, wiel-

kości przedsionka prawego i oporu płucnego, można ocenić morfologię i czynność zastawek serca (u około 70% chorych wykazywano niedomy-

kalność zastawki trójdzielnej), obecność ubytków wewnątrzsercowych, czynność skurczową i rozkurczową komory lewej. Ocenia się, że czułość tego badania u chorych na n.t.p. waha się 79–100%, swoistość 60–98%; istnieje wysoka dodatnia korelacja między wysokością skurczowego ciśnienia w tętniczkach płucnych oceniana metoda bezpośrednią i przezklatkową echokardiografią dopplerowską [7]. Do badań podstawowych, potwierdzających n.t.p., należy cewnikowanie prawego serca, w którym można ocenić wysokość ciśnienia w przedsionku i komorze serca, wysokość ciśnienia płucnego i ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych, opór naczyń płucnych, pojemność minutową serca, a także naczyniorozszerzający wpływ podanego w inhalacji tlenu azotu lub adenozy, co może być przydatne przy doborze stosowanych leków. W rozpoznawaniu n.t.p. o mechanizmie zatorowo-zakrzepowym wykorzystuje się wentylacyjno-perfuzyjną scyntyografię płuc, która w różnicowaniu tej postaci n.t.p. z pierwotnym nadciśnieniem płucnym charakteryzuje się 90–100% czułością i 94–100% swoistością [8]; w rozpoznawaniu centralnie położonych zatorów płucnych wykorzystuje się spiralną tomografię komputerową [9] oraz angiografię tętnic płucnych. Z badań pozwalających na rozpoznanie chorób odpowiedzialnych za n.t.p. jest zalecane wykonanie badania struktury i czynności wątroby, obecności przeciwciał przeciwdziałających, antyfosfolipidowych, badań serologicznych w kierunku HIV oraz testów oceniających sprawność wentylacyjną płuc. Za wskaźniki prognostyczne przyjmuje się wzrost stężenia w surowicy mózgowego peptydu natriuretycznego [10], kwasu moczowego [11] i troponiny T [12]. W niektórych ośrodkach do oceny czynności układu krążenia i skuteczności leczenia stosuje się 6-minutowy test wysiłkowy na bieżni ruchomej, z lub bez z pomiarami wskaźników wymiany gazowej [13]. Do czynnościowej oceny stanu chorych na n.t.p. i ich leczenia przystosowano podział NYHA dla schorzeń układu krążenia, który przedstawiono w tabeli 3 [14].

Leczenie nadciśnienia tętniczego płucnego

Rozpoznanie n.t.p. nie wyklucza wykonywania przez chorego wysiłków fizycznych, jeśli są dobrze tolerowane, nie powinny być jednak wykonywane w ciężkich postaciach tego schorzenia. U chorych z przewlekłą hipokseją wskazane jest leczenie tlenem, aby utrzymać ponad 90% wysycenie krwi tętniczej. W leczeniu farmakologicznym n.t.p. stosuje się leki rozszerzające naczynia, blokujące receptory wiążące endotelinę 1 oraz le-

Tabela 3. Czynnościowy podział nadciśnienia tętniczego płucnego

Table 3. Functional classification of pulmonary arterial hypertension

Klasa (Class)	Opis (Description)
I	bez ograniczenia sprawności fizycznej; zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje nadmiernej duszności lub zmęczenia, bólu klatki piersiowej czy stanu przedomdleniowego (without limitation of physical activity, ordinary physical activity does not cause undue dyspnea or fatigue, or near-syncope)
II	niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej: w czasie odpoczynku nie pojawiają się dolegliwości, ale mniejszy od zwykłych wysiłek fizyczny powoduje duszność, zmęczenie, ból klatki piersiowej albo stan przedomdleniowy (a slight limitation of physical activity. The patients are comfortable in rest, but less than ordinary physical activity causes dyspnea or fatigue, chest pain or near-syncope)
III	znaczne ograniczenie wysiłków fizycznych; w czasie odpoczynku nie ma dolegliwości, ale mniejszy od zwykłego wysiłek fizyczny powoduje duszność, zmęczenie, ból klatki piersiowej lub stan przedomdleniowy (marked limitation of physical activity, the patients are comfortable in rest, but less than ordinary physical activity causes undue dyspnea or fatigue, chest pain, or near-syncope)
IV	niezdolność do wykonywania wysiłku bez wystąpienia dolegliwości, duszność i zmęczenie są obecne w czasie spoczynku i narastają w czasie każdego wysiłku fizycznego; występują objawy niewydolności komory prawej (inability to carry out any physical activity without symptoms, dyspnea, and fatigue may be present even at rest, and increased by any physical activity, signs of right heart failure)

ki hamujące aktywność fosfodiesterazy-5; w niektórych postaciach n.t.p. stosuje się również leki przeciwzakrzepowe, a u chorych z niewydolnością komory prawej również leki moczopędne i glikozydy nasecowe. Wykazany u chorych na n.t.p. spadek syntezy prostacykliny w śródbłonku naczyniowym zapoczątkował badania nad wpływem przewlekłego stosowania egzogennej jej analogów w postaci dożylnie podawanego epoprostenolu, podskórnie treprostyny, iloprostu w postaci inhalacji oraz doustnie beraprostu.

Epoprostenol może być stosowany tylko dożylnie, za pomocą przenośnej pompy infuzyjnej. Okres półtrwania w surowicy wynosi 3–6 minut, zostaje inaktywowany w temperaturze pokojowej i przy małym pH. Leczenie epoprostenolem rozpoczyna się od dawki 1–2 ng/kg/min, którą w zależności od tolerancji leku zwiększa się stopniowo.

wo, przy czym średnie terapeutyczne dawki leku wynoszą 20–40 ng/kg/min. Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych, które zależą od dawki leku, wymienia się zaczerwienie twarzy, nudności, wymioty, wysypkę, ból mięśni, kości, w tym i zuchwy pojawiający się zazwyczaj na początku jedzenia, zakażenia w miejscu założenia cewnika żylnego oraz tworzące się w nim zakrzepy. W badaniach prowadzonych u 81 chorych na n.t.p. z czynnościową niewydolnością krążenia klasy III lub IV, leczonych diuretykami, doustnymi lekami rozszerzającymi naczynia, tlenem i lekiem przeciwzakrzepowym wykazano, że po 12-tygodniowym leczeniu epoprostenolem średnie ciśnienie płucne obniżyło się o 8%, a średni opór płucny o 21%, poprawiła się również tolerancja wysiłku fizycznego oceniana w 6-minutowym teście wysiłkowym. W grupie kontrolnej o 3% wzrosło średnie ciśnienie płucne i o 9% średni opór płucny. W grupie leczonych epoprostenolem nie zmarł żaden z chorych, w grupie kontrolnej natomiast 8 chorych [15]. Korzystne efekty hemodynamiczne i wzrost tolerancji wysiłków fizycznych u chorych leczonych epoprostenolem potwierdzono również i w innych badaniach [16, 17], w tym wykonanych u chorych na n.t.p. spowodowane nadciśnieniem wrotnym, zakażeniem HIV, sklerodermią lub ubytkiem w przegrodzie międzykomorowej. U chorych na n.t.p. leczonych epoprostenolem wydłużał się również czas ich życia, stwierdzono bowiem na materiale 162 chorych, że po pierwszym roku leczenia żyło 87,8% chorych, po drugim – 76,3%, po trzecim – 62,8% chorych, przy oczekiwanym średnim czasie przeżycia wynoszącym odpowiednio 58,9, 46,3 i 35% [18]. W innym badaniu wykonanym u 178 chorych, leczonych tym samym lekiem, po pierwszym roku leczenia żyło 85% chorych, po drugim – 70%, po trzecim – 65% i po piątym – 55%, w grupie kontrolnej natomiast odpowiednio 58, 43, 33 i 28% [19].

Treprostynyl jest stabilnym analogiem prostacykliny, stosowanym podskórnie, którego działanie hemodynamiczne nie różni się od działania tego leku podawanego dożylnie i od działania epoprostenolu, przy czym podskórne jego podawanie zapobiega zakażeniom w miejscu założonego cewnika żylnego u chorych leczonych epoprostenolem. Biologiczny okres półtrwania treprostynilu wynosi 3 godziny, a większość jego działań niepożądanych nie różni się od niepożądanych działań epoprostenolu. W randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach wieloośrodkowych wykonanych u 470 chorych na nadciśnienie pierwotne, nadciśnienie płucne spowodowane wrodzonym ubytkiem międzykomorowym lub schorzeniami tkanki łącznej, z czynnościową niewydolnością

krążenia klasy II–IV, leczonych przez 3 miesiące stałym wlewem podskórnym treprostynilu wykazano, że w porównaniu do grupy kontrolnej zmniejszała się duszność, wzrastało wysycenie tlenem mieszanej krwi żylniej, wartości wskaźnika serca i tolerancja wysiłku fizycznego oraz obniżyło się średnie ciśnienie płucne i średni opór płucny, ale u 85% chorych występował ból, a u 83% chorych rumień w miejscu podawania leku [20].

Iloprost jest stabilnym analogiem prostacykliny, stosowanym w aerozolu, w postaci cząstek o wielkości 0,5–3,0 µm dociera do pęcherzyków płucnych, ale jego krótkie działanie wynoszące 20–25 minut wymaga 10–15-minutowych inhalacji stosowanych 6–12 razy dziennie, najrzadziej zaś 4-minutowych powtarzanych 6–9 razy dziennie. Lek jest dobrze tolerowany, a jego działania niepożądane wyrażają się kaszlem, bólem głowy i zaczerwienieniem twarzy. W badaniach AIR (*Aerosolized Iloprost Randomized*) wykonanych u 203 chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze płucne lub nadciśnienie tętnicze spowodowane stosowaniem leków hamujących łąknienie, schorzeniami tkanki łącznej lub procesem zakrzepowym, w tym u 60% chorych z czynnościową niewydolnością krążenia klasy III i u 40% chorych z niewydolnością klasy IV wykazano, że po 36 miesiącach leczenia inhalacjami iloprostem wzrosła o 10% tolerancja wysiłku fizycznego oceniana w teście 6-minutowego obciążenia na bieżni ruchomej, obniżyło się ciśnienie i opór płucny, wzrosła pojemności minutowa serca bez spadku ciśnienia tętniczego, a spośród leczonych iloprostem zmarł jeden chory i czterech w grupie kontrolnej [21]. Spadek śmiertelności po ponad 2-letnim leczeniu iloprostem wykazano również w badaniach wieloośrodkowych, którymi objęto 63 chorych na n.t.p. z II, III lub IV klasą czynnościowej niewydolności krążenia [22].

Beraprost jest pierwszym stabilnym analogiem prostacykliny, który jest stosowany doustnie, lek wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 30 minutach, a jego biologiczny okres półtrwania wynosi 35–40 minut. Działanie beraprostu u chorych na n.t.p. oceniano dotychczas w dwóch badaniach. W pierwszym randomizowanym, podwójnie zaślepionym z zastosowaniem placebo, wykonanym u 130 chorych na n.t.p. o różnej etiologii i czynnościowej niewydolności krążenia klasy II–III wykazano, że beraprost stosowany przez 12 tygodni w dawce 80 µg, podawanej 4 razy dziennie, zwiększał tylko u chorych na pierwotne nadciśnienie płucne tolerancję wysiłku fizycznego ocenianą testem wysiłkowym na bieżni ruchomej bez wpływu na hemodynamikę krążenia i czas przeżycia leczonych chorych [23]. W podobnych

Tabela 4. Kontrolowane programy badawcze nad stosowaniem analogów prostacykliny u chorych na płucne nadciśnienie tętnicze**Table 4.** Controlled trials prostacyclin analogues in patients with pulmonary arterial hypertension

Program (Trial)	Epoprostenol [15]	Treprostinyl [20]	AIR [21]	ALPHABET [23]	Beraprost [24]
Liczba chorych (Number of patients)	81	469	203	130	116
Lek/droga podania (Drug/route)	epoprostenol <i>i.v.</i>	treprostinyl <i>p.o.</i>	iloprost <i>inh.</i>	beraprost <i>p.o.</i>	beraprost <i>p.o.</i>
Czas leczenia – miesiące (Duration – months)	3	3	3	3	12
Wyniki leczenia (Treatment effects)					
Objawy kliniczne (Clinical events)	mniej (reduced)	mniej (reduced)	mniej (reduced)	mniej (reduced)	mniej (reduced)
Hemodynamiczne (Hemodynamics)	poprawa (improved)	poprawa (improved)	poprawa (improved)	bez zmian (no change)	bez zmian (no change)
Tolerancja wysiłku fizycznego (Physical effort tolerance)	poprawa (+++) (improved)	poprawa (+) (improved)	poprawa (++) (improved)	poprawa (++) (improved)	poprawa (++) (improved)

metodycznie badaniach wykonanych u 116 chorych leczonych przez 12 miesięcy beraprostem wykazano, że beraprost tylko w 3. i 6. miesiącu leczenia zwiększał tolerancję wysiłków fizycznych i hamował rozwój choroby [24].

W tabeli 4 przedstawiono kontrolowane programy badawcze nad stosowaniem analogów prostacykliny u chorych na płucne nadciśnienie tętnicze.

W przebiegu n.t.p. wzrasta w surowicy stężenie endoteliny 1, która przez receptory typu ET_A i receptory ET_B wpływa na napięcie tętniczek, w tym również płucnych. Pobudzenie receptorów ET_A w mięśniówce komórek mięśni gładkich tętniczek płucnych powoduje ich skurcz, pobudzenie receptorów ET_B w śródbłonku naczyń rozszerza naczynia, ale u chorych na n.t.p. obecność tych receptorów również w mięśniówce tętniczek płucnych nasila skurcz i wzrost oporu tych tętniczek spowodowany pobudzeniem receptorów ET_A. W leczeniu n.t.p. stosowano dotychczas bosentan blokujący receptory ET_A i ET_B, jak sitaksentan, który wybiórczo blokuje receptory ET_A, w fazie badań jest drugi z tej grupy leków ambristenan.

Bosentan jest stosowany doustnie, maksymalne stężenie we krwi osiąga po 30 minutach, przy podawaniu 250 mg/dobę osiąga stałe stężenie lecznicze po 3–5 dniach, przemianie podlega w wątrobie z udziałem enzymów mitochondrialnych CYP22C9 i CYP3A4. Lek podawany w dawkach większych niż 500 mg/dobę może uszkadzać wątrobę i dlatego przed pierwszym podaniem oraz co miesiąc w czasie stosowania należy kontrolować aktywność aminotransferaz; do innych działań niepożądanych zalicza się spadek stężenia he-

moglobiny, zaczerwienienie twarzy i ból głowy, przeciwwskazany jest u kobiet w ciąży. Bosentan stosowany przez 4 tygodnie u 32 chorych na n.t.p. pierwotne lub spowodowane schorzeniami tkanki łącznej z III klasą czynnościowej niewydolności krążenia, w dawce 125 mg/dobę, a następnie 250 mg/dobę, zwiększał po 12 tygodniach leczenia tolerancję wysiłku fizycznego, pojemność minutową serca oraz obniżał ciśnienie i opór tętniczek płucnych [25]. Zbliżone wyniki również po 12 tygodniach leczenia uzyskali Rubin et al. [26] oraz Sibton et al. [27] po rocznym stosowaniu tego leku. Bosentan zmniejszał śmiertelność leczonych chorych, bowiem po trzech latach stosowania tego leku żyło 87%, przy oczekiwanym czasie przeżycia wynoszącym 48% [28]. Sitaksentan blokujący receptory AT_A 6,5 tysiąca razy mocniej od blokowania receptorów AT_B, stosowany doustnie u 178 chorych na pierwotne nadciśnienie płucne i nadciśnienie płucne spowodowane schorzeniami tkanki łącznej i z II–IV klasą czynnościowej niewydolności krążenia w dawce 100 mg lub 300 mg na dobę, zwiększał tolerancję wysiłku fizycznego i u około 30% chorych obniżał klasę czynnościowej niewydolności krążenia [29].

Tlenek azotu syntetyzowany w śródbłonku naczyń i nabłonku oddechowym zmniejsza napięcie mięśniówki tętnic płucnych, a jego niedobór wykazywany u chorych na n.t.p. uznawany jest za jeden z czynników etiopatogenetycznych tego schorzenia. Podawanie tlenu azotu w postaci inhalacji u chorych na n.t.p. nie jest stosowane ze względu na krótki czas działania, obecnie są natomiast prowadzone badania nad sildenafilem,

który jako inhibitor fosfodiesterazy typu 5 rozszerza naczynia przez hamowanie rozpadu cGMP. Dotychczas wykazano, że sildenafil podany doustnie w czasie cewnikowania serca prawego, obniżał opór tętnic płucnych, a działanie tego leku rozszerzające naczynia było silniejsze od działania tlenu azotu [30]. Dotychczas wykonane badania wskazują, że łączne stosowanie sildenafilu z iloprostem podawany w inhalacji może w przyszłości być podstawą leczenia nadciśnienia tętniczego, płucnego niezależnie od jego przyczyny.

Kontrolowane programy badawcze leczenia chorych z płucnym nadciśnieniem tętniczym antagonistami receptorów wiążących endotelinę 1 przedstawiono w tabeli 5.

Leki blokujące kanał wapniowy mogą być stosowane u tych chorych na n.t.p. z I lub II klasą czynnościowej niewydolności krążenia, u których w czasie cewnikowania serca prawego inhalacja tlenkiem azotu lub dożylnie podana adenozylna lub prostacyklina obniża się co najmniej o 20% opór naczyń płucnych. Wyniki nielicznych, jak dotychczas, badań wskazują, że korzystne efekty przewlekłego leczenia doustnie podawanymi blokerami kanału wapniowego można było uzyskać tylko u około 7% chorych [32].

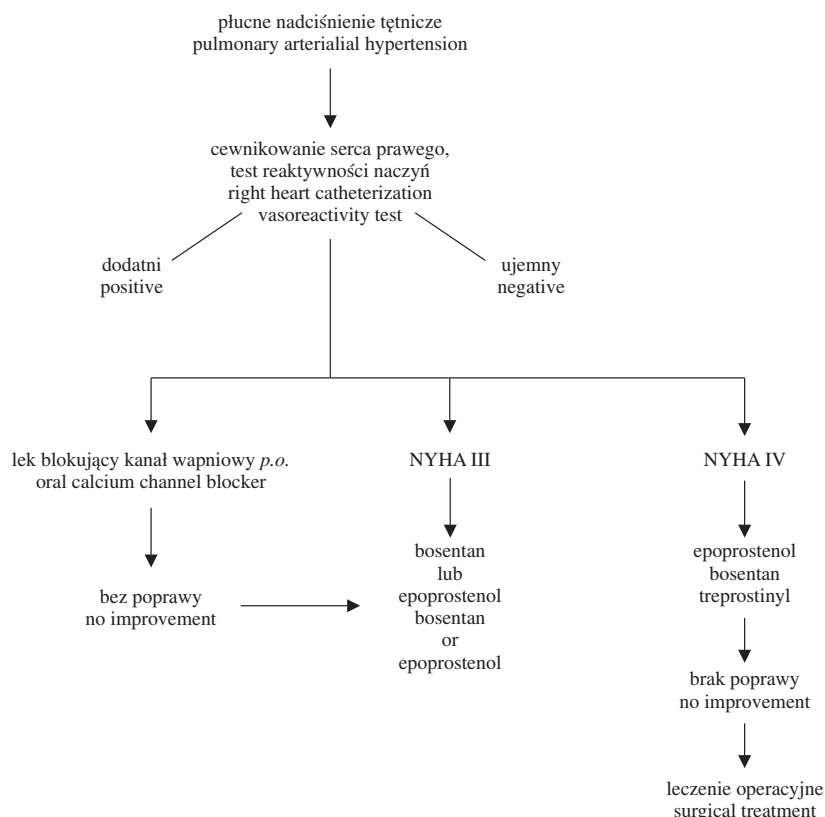
Leczenie przeciwwązkowe jest uzasadnione u chorych na n.t.p. spowodowane procesami zakrzepowymi oraz u chorych z nawracającymi zakrzepami żylnymi lub niewydolnością krążenia i zespołem antyfosfolipidowym. U chorych z pra-

Tabela 5. Kontrolowane programy badawcze leczenia chorych z płucnym nadciśnieniem tętniczym antagonistami receptorów wiążących endotelinę 1

Table 5. Controlled trials with endothelin-1 receptor antagonists in patients with pulmonary arterial hypertension

Program (Trial)	Bosentan [25]	BREATHE-1 [26]	STRIDE-1 [30]
Liczba chorych (Number of patients)	32	213	178
Lek (Drug)	bosentan	bosentan	sitaksentan
Czas leczenia – miesiące (Duration)	3	4	3
Wyniki leczenia (Treatments effects)			
Objawy kliniczne (Clinical events)	mniejsze (reduced)	mniejsze (reduced)	mniejsze (reduced)
Hemodynamiczne (Hemodynamics)	poprawa (improved)	nie badano (no available)	poprawa (improved)
Tolerancja wysiłku fizycznego (Physical effort tolerance)	poprawa (improved) (++++)	poprawa (improved) (+++)	poprawa (improved) (++)

wokomorową niewydolnością krążenia i n.t.p. poprawę można uzyskać po stosowaniu diuretyków ze spironolaktonem, podawanie natomiast digoksyny jest uzasadnione tylko u chorych ze współ-



Ryc. 6. Algorytm postępowania w płucnym nadciśnieniu tętniczym
Fig. 6. Treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension

istniejącą niewydolnością komory lewej lub z migotaniem przedsionków.

Ogólnie przyjmuje się, że u chorych na n.t.p. z III klasą czynnościowej niewydolności krążenia według NYHA leczenie rozpoczyna się od bosentanu lub beraprostu, natomiast u chorych z IV klasą od epoprostenolu. Przy braku poprawy po stosowaniu tych leków należy rozważyć skojarzone ich stosowanie lub operacyjne leczenie n.t.p. pole-

gające na nacięciu przegrody międzyprzedsionkowej przez wprowadzony do przedsionka cewnik, a u chorych na n.t.p. o etiopatologii zakrzepowozatorowej wykonanie endarterektomii. Postępy w transplantologii stwarzają możliwości leczenia n.t.p. opornego na inne formy leczenia przeszczepem płuc i serca [33].

Algorytm postępowania u chorych na płucne nadciśnienie tętnicze przedstawiono na rycinie 1.

Piśmiennictwo

- [1] **Alonzo G, Barst R, Ayres SW:** Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991, 115, 343–349.
- [2] **Humbert M, Morrell N, Archer S, Stenmark K, Mac Lean M, Lang I, Christman B, Weir K, Eickelberg O, Voelkel N, Rabinovitch M:** Cellular and molecular pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43, 13S–24S.
- [3] **Farber H, Loskalzo J:** Pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 1655–1665.
- [4] **Newman J, Trembath R, Morse J, Grunig E, Loyd J, Adnot S, Coccio F, Ventura C, Phillips J, Knowles J, Janssen B, Eickelberg O, Eddahibi S, Herve P, Nichols W, Elliott G:** Genetic basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43, 33S–39S.
- [5] **Simonneau G, Galie N, Rubin L, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebree D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A:** Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43, 5S–12S.
- [6] **Ahearn G, Tapon V, Rebeiz A, Greenfield J:** Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002, 122, 524–527.
- [7] **Ommen S, Nishimura R, Hurrell D, Klarich K:** Assessment of right arterial pressure with 2-dimensional Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echo-cardiographic study. *Mayo Clin Proc* 2000, 75, 24–29.
- [8] **Worsley D, Palevsky H, Alavi A:** Ventilation-perfusion lung scanning in the evaluation of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 1994, 35, 793–796.
- [9] **Bergin C, Hauseholdt J, Rios G, Bellezuoli E, Huynh T, Channick R:** Accuracy of MR angiography compared with radionuclide scanning in identifying the cause of pulmonary arterial hypertension. *Am J Roentgenol* 1997, 168, 1549–1555.
- [10] **Sun X, Hansen J, Quidiz R, Wasserman K:** Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001, 104b, 429–435.
- [11] **Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M:** Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000, 102, 865–870.
- [12] **Nagaya N, Uematsu M, Satoh T:** Serum uric acid levels correlate with the severity and mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160, 487–492.
- [13] **Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P:** Detectable serum cardiac troponin T as marker poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003, 108, 844–888.
- [14] **British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee.** Recommendations on the management of pulmonary hypertension in medical practice. *Heart* 2001, 86, Suppl. I, I1–I13.
- [15] **Barst R, Rubin L, Long W:** A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996, 334, 296–302.
- [16] **Shapiro S, Oudiz R, Cao T:** Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30, 343–349.
- [17] **McLaughlin V, Genthner D, Panella M, Rich S:** Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998, 338, 273–277.
- [18] **McLaughlin V, Shillington A, Rich S:** Survival in primary pulmonary hypertension the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002, 106, 1477–1482.
- [19] **Sibon O, Humbert M, Hunes H:** Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40, 780–788.
- [20] **Simonneau G, Barst J, Galie N:** Continuous subcutaneous infusion of trepostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Med* 2002, 165, 800–804.
- [21] **Olschewski H, Simonneau G, Galie N:** Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension *N Engl J Med* 2002, 347, 322–329.
- [22] **Hoieper M, Schwar M, Ehlerding S:** Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000, 342, 1866–1870.

- [23] **Galie N, Humbert M, Vahieri J:** Effects of baroprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39, 1496–1502.
- [24] **Barst R, McGoon M, McLaughlin V:** Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Coll Cardiol* 2003, 41, 2119–2125.
- [25] **Channick R, Sunomeau G, Sitbon O:** Effect of the dual endothelin-receptor antagonist Bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo controlled study. *Lancet* 2001, 358, 1119–1123.
- [26] **Rubin L, Badesch D, Barst R:** Bosentan therapy for pulmonary artery hypertension. *N Engl J Med* 2003, 346, 896–903.
- [27] **Sitbon O, Badesch D, Channick R:** Effects of the dual endothelin antagonist bosentan in patients with pulmonary artery hypertension. *Chest* 2003, 124, 247–254.
- [28] **McLaughlin V, Sitbon O, Rubin L:** The effect of the first-line bosentan on survival of patients with primary pulmonary artery hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167A, 442 (Abstr.).
- [29] **Barst R, Langleben D, Frost A:** Sitaxsentan, an ET_A receptor antagonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169, 441–447.
- [30] **Barst R, Langleben D, Frost A:** Sitaxsentan, a selective ET_A antagonist, improves cardiopulmonary hemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167A, 273 (Abstr.).
- [31] **Zimmermann A, Calvert A, Veith E:** Sildenafil improves right-ventricular parameters and quality of life in primary pulmonary hypertension. *J Intern Med* 2002, 32, 424–426.
- [32] **Sitbon O, Humbert M, Ioos V:** Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167A, 440 (Abstr.).
- [33] **Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock E, Vachieri J, Darteville P, Repke-Zaba J, Jamieson S, Lang I, Corris P:** Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43, 73S–80S.

Adres do korespondencji:

Bogumił Halawa
Katedra i Klinika Kardiologii AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.12.2004 r.

Po recenzji: 25.02.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 25.02.2005 r.

Received: 13.12.2004

Revised: 25.02.2005

Accepted: 25.02.2005