

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Nadciśnienie płucne – postępy w diagnostyce i leczeniu

Pulmonary hypertension – advances in diagnosis and treatment

MARCIN KONOPKA^{A, E, F}, WOJCIECH BRAKSATOR^{A, E}

Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Mazowiecki Szpital Bródnowski

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Nadciśnienie płucne to złożony stan patofizjologiczny, w którym dochodzi do podwyższenia ciśnienia w obrębie tętnicy płucnej. W konsekwencji dochodzi do rozwoju prawokomorowej niewydolności serca oraz pojawienia się szeregu objawów klinicznych. Aktualna klasyfikacja wyróżnia pięć głównych grup nadciśnienia płucnego. Istniejący podział ułatwia podejmowanie decyzji terapeutyczno-leczniczych. Największy postęp w leczeniu dotyczy chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Niestety, pomimo szeregu nowych leków rokowanie odległe w tej grupie chorych w dalszym ciągu pozostaje złe.

Słowa kluczowe: nadciśnienie płucne, diagnostyka, leczenie.

Summary Pulmonary hypertension is a complex pathophysiological condition leading to an increase in pressure within the pulmonary artery. Consequently, the right ventricular heart failure develops, and the number of clinical symptoms appear. The current clinical classification distinguishes five main types of pulmonary hypertension. The classification facilitates therapeutic decision-making and treatment. The most significant progress in treatment is observed in patients with pulmonary arterial hypertension. Unfortunately, despite a number of new drugs available, the long-term prognosis for patients in the above group remains poor.

Key words: pulmonary hypertension, diagnosis, treatment.

Wstęp

Nadciśnienie płucne to stan patofizjologiczny o wieloczynnikowej etiologii stwarzający w codziennej praktyce klinicznej duży problem diagnostyczny i terapeutyczny. W grupie chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym 70–80% przypadków rozpoznawanych jest dopiero w najbardziej zaawansowanych stadiach. Sytuacja ta nie zmieniła się na przestrzeni trzech ostatnich dekad. Średni czas od momentu pojawienia się pierwszych objawów do chwili ostatecznego rozpoznania choroby wynosi nawet 2 lata [1]. Od 2009 r. dostępne są wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, opracowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz Europejskie Towarzystwo Oddechowe przy współudziale Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca [2].

Definicja

Zgodnie z definicją, nadciśnienie płucne to stan patofizjologiczny i hemodynamiczny, w którym stwierdza się podwyższone średnie spoczynkowe ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mm Hg, zmierzone w sposób inwazyjny w trakcie cewnikowania prawego serca [2].

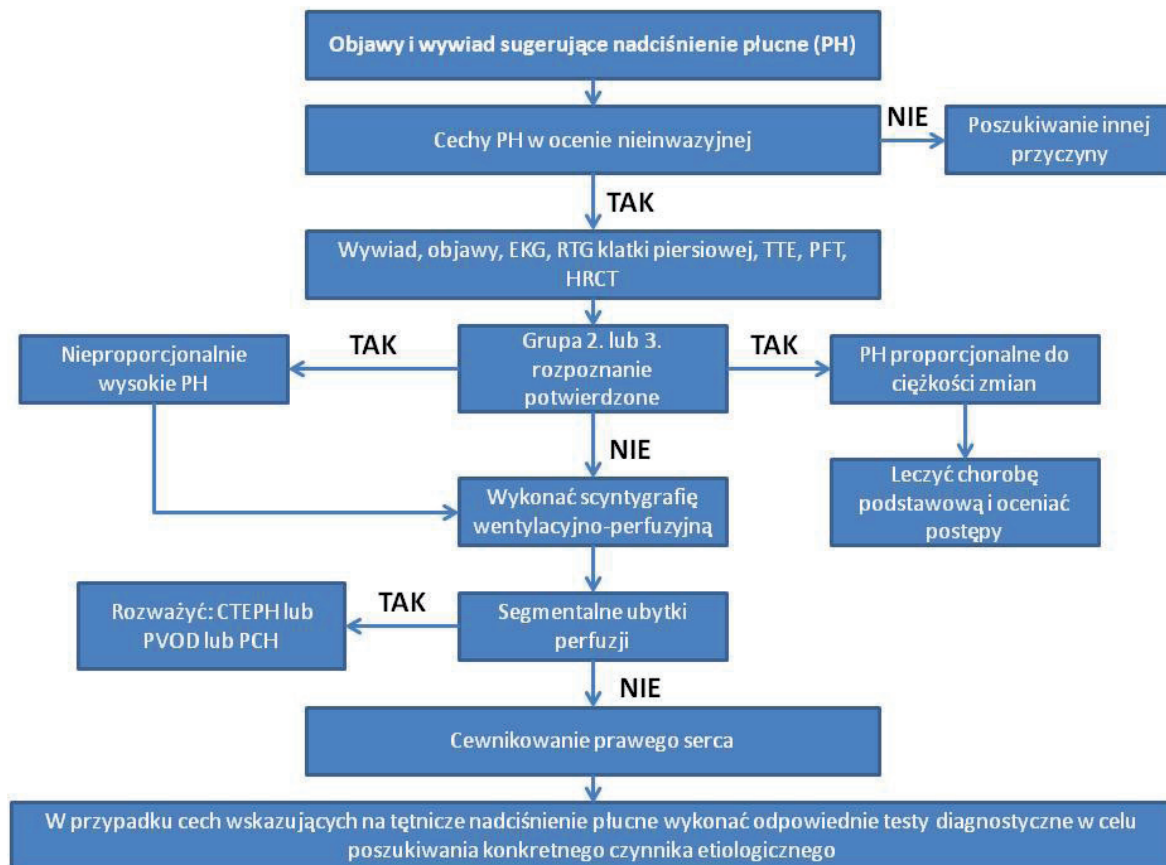
Klasyfikacja i czynniki etiologiczne

W zależności od czynnika etiologicznego, wyróżnia się pięć głównych grup nadciśnienia płucnego:

- 1) tętnicze nadciśnienie płucne,
- 2) nadciśnienie płucne w przebiegu choroby serca lewego,
- 3) nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji,
- 4) przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne,
- 5) nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie [2].

Diagnostyka

Duże trudności diagnostyczne, szczególnie w początkowym okresie trwania nadciśnienia płucnego, wynikają z braku charakterystycznych objawów klinicznych, które wyjściowo mogą być słabo wyrażone lub nieobecne. Upośledzona tolerancja wysiłku fizycznego, łatwa męczliwość, duszność nie są typowe dla nadciśnienia płucnego i mogą nasuwać podejrzenie innych schorzeń, takich jak: niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc czy astma oskrzelowa [2, 3]. Diagnostyka nadciśnienia płucnego jest wieloetapowa i często wymaga umiejętnego zastosowania szeregu badań. Dobrze zebrany wywiad lekarski na temat objawów i chorób współtowarzyszących może przyspieszyć ten proces i pozwolić uniknąć wykonywania kosztownych procedur. W postępowaniu diagnostycznym w pierwszej kolejności należy wykluczyć najczęstsze postaci nadciśnienia płucnego, tj. nadciśnienie płucne w przebiegu chorób serca lewego (grupa 2) i nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji (grupa 3). W kolejnym etapie bierze się pod uwagę nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe (grupa 4). Brak potwierdzenia któregośkolwiek z wcześniejszych typów zmusza do poszukiwania tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1) oraz nadciśnienia płucnego o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie (grupa 5). Wśród schorzeń, na które należy zwrócić szczególną uwagę, wymienia się: choroby tkanki łącznej (np. twardzina układowa), zakażenie HIV, schistosomatozę, niedokrwistości hemolityczne, przyjmowanie środków zmniejszających łaknienie, choroby hematologiczne i rozrostowe, niektóre choroby i zaburzenia metaboliczne (choroba Gauchera, choroby tarczycy), nadciśnienie wrotne i choroby, które mogą je wywoływać (ryc. 1) [2–4].



Rycina 1. Algorytm diagnostyczny nadciśnienia płucnego

PH (*pulmonary hypertension*) – nadciśnienie płucne, TTE (*transthoracic echocardiography*) – echokardiografia przezklatkowa, PFT (*pulmonary function test*) – próby czynnościowe układu oddechowego, HRCT (*high resolution computed tomography*) – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, CTEPH (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) – zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, PVOD (*pulmonary veno-occlusive disease*) – choroba zarostowa żył płucnych, PCH (*pulmonary capillary haemangiomatosis*) – hemangiomatoza płucna. (Opracowano na podstawie wytycznych ESC 2009 – zmodyfikowane)

Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym, zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), zgodnie z klasyfikacją WHO z 1998 roku	
Klasa	Objaśnienie
Klasa I	Chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.
Klasa II	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
Klasa III	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
Klasa IV	Chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności RV. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy.

Rycina 2. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym (opracowano na podstawie wytycznych ESC 2009)

Wśród badań szczególnie przydatnych w diagnostyce nadciśnienia płucnego znajdują się: elektrokardiografia (EKG), radiogram klatki piersiowej (Rtg kłp), echokardiografia, scyntygrafia perfuzyjna lub wentylacyjno-perfuzyjna, tomografia komputerowa (angiografia wykonywana za pomocą spiralnej tomografii komputerowej lub tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości), klasyczna arteriografia tętnic płucnych, cewnikowanie prawego serca [2, 4].

Badanie EKG to proste i powtarzalne badanie stosowane w diagnostyce nadciśnienia płucnego, szczególnie przydatne w bardziej zaawansowanych postaciach choroby. W początkowym okresie obraz EKG może być prawidłowy. W dalszych etapach choroby zwykle dochodzi do zmian sugerujących przeciążenie i przerost prawej komory, powiększenie prawego przedsionka. Często stwierdza się nadkomorowe zaburzenia rytmu serca (skurcze dodatkowe, migotanie lub trzepotanie przedsionków) [2].

Do typowych zmian stwierdzanych w Rtg kłp sugerujących nadciśnienie płucne (zwykle w zaawansowanych stadiach choroby) należy powiększenie i poszerzenie zarysu prawej komory i prawego przedsionka oraz poszerzenie pnia tętnicy płucnej. W tętnicznym nadciśnieniu płucnym poszerzenie pnia i głównych gałęzi tętnic płucnych występuje z ubogim rysunkiem naczyń obwodowych (tzw. obraz „amputacji wnek”). Zastój w krążeniu małym może przemawiać za nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby serca lewego. Zmiany mięsiste i rozedma sugerują nadciśnienie w przebiegu chorób płuc (śródmięszone choroby płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc) [2].

Echokardiografia to często pierwsze badanie nasuwające podejrzenie nadciśnienia płucnego. Jako badanie nieinwazyjne, szeroko dostępne i tanie jest idealną metodą wstępnej diagnostyki i powinno być wykonane u każdego pacjenta z podejrzeniem nadciśnienia płucnego. Istnieje szereg parametrów dobrze korelujących z czynnością jam serca prawego, które w sposób pośredni mogą służyć do oszacowania ciśnienia w tętnicy płucnej. Ze względu na możliwe trudności techniczne, wpływające na dokładność takiego oszacowania u poszczególnych chorych, pomiary te nigdy nie mogą służyć do rozpoznania nadciśnienia płucnego, a jedynie nasuwać takie podejrzenie i być ewentualnym wskazaniem do dalszej diagnostyki. Jednym z prostszych do zarejestrowania parametrów jest maksymalna prędkość strumienia niedomykalności zastawki trójdzielnej i wyliczana na jej podstawie wartość wstecznego gradientu niedomykalności zastawki trójdzielnej. Znając wartość wstecznego gradientu trójdzielnego i wartość ciśnienia w prawym przedsionku (szacowane na podstawie szerokości żyły głównej dolnej i jej ruchomości oddechowej), możemy określić skurczowe ciśnienie w prawej komorze oraz naczyniach płucnych. Na podstawie uzyskanych wartości można wysunąć podejrzenie nadciśnienia płucnego i określić prawdopodobieństwo jego wystąpienia. W nomenklaturze używa się terminów: **nadciśnienie płucne mało prawdopodobne**, **możliwe** lub **prawdopodobne**. Należy zdawać sobie sprawę z tego, że największe trudności diagnostyczne mogą stwarzać pacjenci z łagodnym nadciśnieniem płucnym (np. w początkowym okresie choroby), u których parametry echokardiograficzne mogą być prawidłowe. Echokardiografia dostarcza również informacji na temat morfologii i funkcji prawej komory, które to parametry również mogą przemawiać za nadciśnieniem płucnym: wielkość jam prawej komory, kurczliwość wolnej ściany, przerost mięśnia prawej komory. Badanie pozwala także ocenić morfologię i funkcję lewej komory oraz zastawek serca lewego, czyli zidentyfikować stany odpowiadające za nadciśnienie płucne wtórne do choroby serca lewego (grupa 2) [2–6].

Scyntyografię wentylacyjno-perfuzyjną płuc należy wykonać u pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia płucnego w przebiegu zmian zakrzepowo-zatorowych (grupa 4) i jest

to metoda z wyboru w tej grupie chorych. Prawidłowy wynik badania wyklucza zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. Niewielkie ubytki perfuzji mogą przemawiać za zmianami zakrzepowo-zatorowymi, jak również mogą być stwierdzane w tętnicznym nadciśnieniu płucnym (choroba zarostowa żył płucnych, hemangiomatoza włośniczek płucnych). Różnicujące może być wykonanie angiografii tętnic płucnych za pomocą tomografii komputerowej lub rzadziej – klasycznej arteriografii tętnic płucnych. Duże ubytki perfuzji (segmentowe lub większe) przemawiają za tłem zakrzepowo-zatorowym [2, 4, 7].

Cewnikowanie prawej części serca to „złoty standard” w diagnostyce nadciśnienia płucnego. Oprócz postawienia właściwego rozpoznania jest badaniem kluczowym służącym do oceny stopnia ciężkości choroby i monitorowania odpowiedzi na stosowane leczenie. Podstawowe parametry hemodynamiczne, które należy zarejestrować w trakcie badania, to pomiar ciśnień w jamach serca prawego oraz w obrębie tętnicy płucnej. Pomiar ciśnienia zaklinowania, które odzwierciedla ciśnienie w lewym przedsionku, to element diagnostyki różnicowej pozwalającej identyfikować chorych z nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby lewego serca. U chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (grupa 1) konieczne jest wykonanie oceny reaktywności naczyń płucnych. W badaniu ocenia się odpowiedź krążenia płucnego na środki naczyniorozszerzające – tzw. ostra próba hemodynamiczna. Ocena wazoreaktywności jest badaniem służącym do identyfikacji chorych, u których będzie można wdrożyć leczenie wazodylatacyjne za pomocą antagonisty kanałów wapniowych [2, 4].

Wstępna ocena i monitorowanie leczenia

Właściwa opieka nad pacjentem z nadciśnieniem płucnym wymaga okresowej kontroli stanu klinicznego oraz efektów prowadzonego leczenia. **Kompleksowe podejście powinno obejmować ocenę parametrów klinicznych, biochemicznych i hemodynamicznych.** W większości przypadków oceniane zmienne odzwierciedlają funkcję prawej komory serca [2, 4, 8].

W ocenie klinicznej stosuje się klasyfikację czynnościową Światowej Organizacji Zdrowia – WHO-FC (*World Health Organization functional class*), która jest zaadaptowaną na potrzeby chorych z nadciśnieniem płucnym klasyfikacją NYHA (*New York Heart Association*) stosowaną u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Na podstawie stopnia ograniczenia aktywności fizycznej i objawów klinicznych (duszność, zmęczenie, dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, stany przedomdleniowe) chory zostaje przyporządkowany do jednej z czterech klas (ryc. 2) [2, 9].

Ocena czynnościowa WHO-FC może być rozszerzona o metody, które w sposób bardziej wymierny pozwalają ocenić stopień wydolności chorego. Szczególnie przydatne są: test sześciominutowego chodu (6MWT, *6-minute walking test*) oraz spiroergometryczna próba wysiłkowa. 6MWT to tania, łatwa w wykonaniu i powtarzalna metoda określająca dystans w metrach, jaki pacjent jest w stanie przejść w trakcie 6-minutowego marszu. Równocześnie wykonuje się pomiary ciśnienia tętniczego oraz saturacji krwi, a pacjent określa stopień duszności, która towarzyszy wysiłkowi. Trudności sprawia porównanie wyników testu u poszczególnych chorych lub odniesienie ich do większych grup pacjentów. Wynika to z braku standaryzacji badania względem zmiennych, istotnie wpływających na wynik końcowy testu, takich jak: wiek, płeć, wzrost, masa ciała i stopień motywacji do wykonywania wysiłku [2, 10].

Spiroergometryczna próba wysiłkowa to badanie skomplikowane, wymagające specjalistycznej aparatury. W trakcie

wysiłku fizycznego, oprócz standardowych zmiennych (zapis EKG, wartości ciśnienia tętniczego), u chorego ocenia się szereg dodatkowych parametrów monitorujących stopień wymiany gazowej i wentylacji. Pomimo, że jest badaniem, które w sposób bardziej kompleksowy może ocenić wydolność chorego, również w jego przypadku brakuje standaryzacji w odniesieniu do osób z nadciśnieniem płucnym [2].

Parametry biochemiczne to kolejna z nieinwazyjnych metod służąca do monitorowania, która w dobry sposób odzwierciedla funkcję i przeciążenie prawej komory serca u pacjentów z nadciśnieniem płucnym. W praktyce klinicznej znajdują zastosowanie pomiary stężenia kwasu moczowego, peptydów natriuretycznych i troponin sercowych. Szczególnie przydatne są oznaczenia wartości peptydów natriuretycznych (BNP, NT-proBNP), których podwyższone wartości należy traktować jako parametr rokowniczy.

W ocenie chorego z nadciśnieniem płucnym należy zwracać uwagę na parametry, w przypadku których udowodniono niekorzystne znaczenia rokownicze. Zalicza się do nich:

- 1) obecność objawów prawokomorowej niewydolności serca,
- 2) szybkie tempo narastania objawów podmiotowych i przedmiotowych,
- 3) wysoki stopień zaawansowania klinicznego (IV wg WHO),
- 4) dystans w teście 6-minutowego chodu < 300 m,
- 5) szczytowe pochłanianie tlenu (ergospirometria) < 12 ml/min/kg,
- 6) bardzo wysokie i stale narastające stężenie BNP/NT-proBNP,
- 7) płyn w worku osierdziowym, TAPSE < 15 mm (badanie echokardiograficzne),
- 8) ciśnienie w prawym przedsionku > 15 mm Hg lub indeks sercowy ≤ 2 l/min/m² (cewnikowanie serca) [2, 4].

Leczenie

Jednym z najważniejszych aspektów w przypadku podejrzenia nadciśnienia płucnego jest pilne skierowanie chorego do ośrodka referencyjnego. Chorzy w większości przypadków wymagają specjalistycznej diagnostyki, leczenia i stałego monitorowania, których prowadzenie i dostępność w codziennej praktyce są ograniczone. Od lat 90. XX w., kiedy w klasyfikacji wyróżniano nadciśnienie płucne pierwotne i wtórne, a leczenie ograniczało się do dożylnego podania prostacykliny dokonał się duży postęp. Szczególnie dotyczy to chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Zakres i dostępność swoistych terapii w tej grupie chorych jest zdecydowanie lepsza niż w przeszłości. Niestety, nawet pomimo właściwej diagnostyki i odpowiednio szybko włączonego leczenia nie udaje się zatrzymać postępu choroby, a rokowanie i przeżycie długoterminowe ciągle są złe. W innych postaciach nadciśnienia płucnego o postępie choroby i przeżyciu długoterminowym w dużej mierze decyduje właściwe leczenie choroby podstawowej.

Należy pamiętać, że stosowane leczenie może być bardzo zróżnicowane. Ze względu na wieloczynnikowy charakter schorzenia, właściwy wybór odpowiedniej terapii zależy w dużej mierze od czynnika etiologicznego [2, 4].

Grupa 2 – Nadciśnienie płucne w przebiegu choroby serca lewego

Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób serca lewego to najczęstsza przyczyna spośród wszystkich grup nadciśnienia płucnego. Możliwe do zastosowania leczenie sprawdza się do optymalnego leczenia choroby podstawowej odpowiedzialnej za zaistniałą sytuację (niewydolność ser-

ca z obniżoną lub zachowaną frakcją wyrzutową, wada zastawkowa). W początkowym okresie może wystarczać właściwie dobrane leczenie farmakologiczne (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, β -adrenolityki, leki moczopędne, leki inotropowe). W bardziej zaawansowanych przypadkach często wskazane jest leczenie zabiegowe – leczenie rewaskularyzacyjne, zastosowanie terapii resynchronizującej, operacja zastawkowa, przeszczepienie serca. Próby zastosowania leków swoistych dla tętniczego nadciśnienia płucnego (epoprostenol, bosentan, inhibitory fosfodiesterazy) u chorych z nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby serca lewego okazały się nieskuteczne i obecnie postępowanie takie jest przeciwwskazane. Należy pamiętać, że w przeszłości jednym z najczęstszych czynników etiologicznych nadciśnienia płucnego w przebiegu choroby serca lewego było reumatyczne zwężenie zastawki mitralnej. Obecnie jest to niewydolność serca, której najczęstszymi przyczynami są: choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze. Właściwe leczenie tych schorzeń może stanowić niejako formę odległej profilaktyki rozwoju nadciśnienia płucnego [2, 3].

Grupa 3 – Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji

Obecnie nie istnieje swoiste leczenie chorych z nadciśnieniem płucnym w przebiegu chorób układu oddechowego. Właściwe postępowanie to optymalne leczenie choroby podstawowej układu oddechowego (przewłękła obturacyjna choroba płuc, choroby śródmiąższowe). U chorych z hipoksemiczną niewydolnością oddechową może być konieczne zastosowanie długoterminowej tlenoterapii. W przypadku chorych z przewłękłą obturacyjną chorobą płuc właściwa tlenoterapia może zmniejszyć progresję nadciśnienia płucnego, ale przebudowa naczyń płucnych jest zwykle nieodwracalna [2].

Grupa 4 – Przewłękła zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne

Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne to w większości przypadków konsekwencja ostrej zatorowości płucnej. Nierozpuszczone skrzepliny ulegają organizacji i zamykają część łożyska krążenia płucnego. W pozostałych, drożnych naczyniach dochodzi do przepływu zwiększonej objętości krwi pod wyższym ciśnieniem, co skutkuje szeregiem zmian histopatologicznych. Wszyscy chorzy z nadciśnieniem płucnym w przebiegu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinni do końca życia otrzymywać leczenie przeciwzakrzepowe, obecnie są to doustne antykoagulanty. Oprócz leczenia przeciwzakrzepowego, metodą z wyboru i zalecanym sposobem leczenia w tej grupie pacjentów jest endarterektomia płucna. To skomplikowana operacja kardiochirurgiczna, wykonywana w krążeniu pozaustrojowym, polegająca na obustronnym wypreparowaniu i usunięciu zorganizowanych skrzeplin z tętnic płucnych, co ma na celu udrożnienie łożyska naczyniowego. Główną zaletą właściwie przeprowadzonej operacji jest szansa wyleczenia i odwrócenia niekorzystnych zmian. W sytuacjach, w których wykonanie endarterektomii płucnej jest przeciwwskazane, może być pomocne zastosowanie farmakoterapii swoistej dla tętniczego nadciśnienia płucnego, ale skuteczność takiego postępowania ciągle budzi kontrowersje. W żadnym przypadku leczenie zachowawcze nie może być alternatywą dla leczenia operacyjnego u chorych, którzy do takiego leczenia się kwalifikują. W grupie chorych z nieoperacyjnym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym pewne nadzieje wiąże się z nowym lekiem – riociguatem (stymulator rozpuszczalnej cykloazy guanylowej). Wykazano, że odpowiedź na riociguat w populacji chorych

z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym jest równie dobra, jak w grupie chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym [2, 11, 12].

Grupa 1 – Tętnicze nadciśnienie płucne

Etiopatogeneza schorzenia jest wieloczynnikowa i zależy od różnych szlaków biochemicznych, których nieprawidłowości odpowiadają za rozwój choroby. W obrazie patofizjologicznym stwierdza się zmniejszone wytwarzanie substancji wazodylatacyjnych (tlenek azotu, prostacyklina) przy zwiększonej ekspresji związków o silnym działaniu naczynioskurczowym oraz proliferacyjnym (między innymi tromboksan A2, endotelina 1). Aktualnie dostępne metody terapeutyczne w głównej mierze wpływają na wymienione układy i starają się przeciwdziałać niekorzystnemu efektowi przez nie wywieranemu.

Swoista farmakoterapia w grupie chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym obejmuje zastosowanie: antagonistów kanałów wapniowych, prostanoidów, antagonistów receptora dla endoteliny oraz inhibitorów fosfodiesterazy typu 5. Spośród **antagonistów kanałów wapniowych** najczęściej stosuje się nifedypinę, diltiazem, amlodypinę. Leczenie można wdrożyć u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie I-III (WHO-FC), u których wykonano ostry test wazoreaktywności i potwierdzono zachowaną odpowiedź na substancje naczyniorozszerzające.

Prostanoidy. Obecnie stosuje się epoprostenol, iloprost, treprostinil. Naturalnym przedstawicielem prostanoidów jest prostacyklina – substancja syntetyzowana przez komórki śródbłonna wykazująca silne działanie naczyniorozszerzające i antyagregacyjne. Zmniejszona produkcja prostacykliny, stwierdzana u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, upośledza rozkurcz tętniczek krążenia płucnego i prowadzi do wzmoczonej proliferacji komórek ściany naczynia. Są to substancje o krótkim okresie półtrwania, wymagające wielokrotnych podań w ciągu doby. Aktualnie trwają badania oceniające selaxipag. Jest to nieprostainodynowy agonista receptora dla prostaglandyn, który działając przez receptor dla PGI₂ na komórkach mięśni gładkich naczyń, wywiera działanie naczyniorozszerzające i antyproliferacyjne [14].

Antagoniści receptora endoteliny. Endotelina 1 to jedna z najsilniej działających substancji naczynioskurczowych i mitogennych, odgrywająca istotną rolę w patogenezie tętniczego nadciśnienia płucnego. Aktualnie w praktyce klinicznej stosuje się bosentan i ambrisentan. Duże nadzieje wiąże się z macitentanem, nowym lekiem z grupy antagonistów receptora dla endoteliny [2, 14].

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5. Mechanizm działania tlenu azotu polega na aktywacji wewnątrzkomórkowej cyklicznej guanylowej (CG), odpowiadającej za produkcję cyklicznego guanozylomonofosforanu (cGMP), który wywiera ostateczny efekt biologiczny (naczyniorozszerzający i antyproliferacyjny). Fosfodiesteraza typu 5 to enzym odpowiedzialny za degradację cyklicznego guanozylomonofosforanu (cGMP) do nieaktywnego guanozylomonofosforanu (GMP). Spośród dostępnych związków w leczeniu stosuje

się sildenafil i tadalafil.

Obecnie kończą się badania oceniające działanie riociguatu, nowego leku stymulującego rozpuszczalną postać cyklicznej guanylowej (sGC – enzym odpowiedzialny za produkcję cGMP). W efekcie działania riociguatu dochodzi do poprawy wrażliwości komórek na tlenek azotu, nawet w sytuacji jego obniżonego stężenia. Riociguat powoduje efekt naczyniorozszerzający i antyproliferacyjny [2, 12–14].

W przypadku braku skuteczności leków stosowanych w monoterapii należy rozważyć **sekwencyjne leczenie skojarzone**, obejmujące zastosowanie leków z różnych klas. Brak odpowiedzi klinicznej, pomimo stosowania optymalnego leczenia zachowawczego lub niedostępność takiego leczenia, jest wskazaniem do wykonania **przedsionkowej septostomii balonowej i/lub przeszczepienia płuc**. Septostomia to zabieg paliatywny, w niektórych sytuacjach wykonywany u chorych oczekujących na przeszczepienie płuc. Polega na nakłuciu przegrody i wytworzeniu połączenia między prawym i lewym przedsionkiem, co w przypadku wysokiego nadciśnienia płucnego prowadzi do odciążenia jam serca prawego, poprawia obciążenie wstępne lewej komory i zwiększa rzut serca. Przeszczepienie płuc lub płuc i serca to opcja terapeutyczna stosowana u chorych z ciężkim nadciśnieniem płucnym, u których zawodzi terapia celowana. W grupie chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym 5-letnie przeżycie po przeszczepieniu wynosi 45–50% [2].

Podsumowanie

Na przestrzeni trzech ostatnich dekad zanotowano istotny postęp dotyczący diagnostyki i leczenia chorych z nadciśnieniem płucnym. Szczególnie dotyczy on pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Do leczenia wprowadzono leki z grupy prostanoidów, antagonistów receptora dla endoteliny, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, które w sposób celowany wpływają na szlaki patofizjologiczne odgrywające istotną rolę w patogenezie schorzenia. Niestety, pomimo leczenia celowanego, które spowolniło postęp choroby, wydłużą przeżycie i poprawią komfort życia, rokowanie odległe w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym nadal jest złe. Możliwe jest też skuteczne leczenie operacyjne (endarterektomia) części chorych z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym, jeżeli zostanie wdrożone we właściwym czasie. Leczenie innych postaci nadciśnienia płucnego wymaga skutecznego leczenia choroby podstawowej. Próby wdrożenia swoistych form terapii skutecznych w tętniczym nadciśnieniu płucnym u chorych z pozostałymi postaciami nadciśnienia płucnego, poza nielicznymi wyjątkami, dotychczas nie przyniosły obiecujących rezultatów. W kwestiach diagnostycznych ciągle dużym problemem pozostaje zbyt niska rozpoznawalność nadciśnienia płucnego we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego, co ogranicza lub uniemożliwia zastosowanie leczenia, które wdrożone w odpowiednim czasie mogłoby poprawić rokowanie odległe.

Piśmiennictwo

1. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest* 2011; 139: 128–137.
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537.
3. Guazzi M, Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126): 338–346.
4. Vachiery JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126): 313–320.
5. Humbert M, Coghlan JG, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126): 306–312.

6. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713.
7. Pepke-Zaba J. Diagnostic testing to guide the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state of the art. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 55–58.
8. Vachiery JL, Yerly P, Huez S. How to detect disease progression in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 40–47.
9. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40–47.
10. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117.
11. Kurzyna M, Torbicki A, Poloński L, i wsp. Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne – nie marnujmy szansy na skuteczne leczenie operacyjne! *Kardiologia Pol* 2011; 69(8): 875–878.
12. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010; 36: 792–799.
13. Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute hemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 785–792.
14. Stibon O, Morrell WN. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126): 321–327.

Adres do korespondencji:

Lek. Marcin Konopka
Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych
II Wydział Lekarski WUM
Mazowiecki Szpital Bródnowski
ul. Kondratowicza 8
03-242 Warszawa
Tel.: 22 326-56-05
E-mail: marcin.konopka@op.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 4.02.2013 r.

Po recenzji: 25.02.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 8.11.2013 r.