

# Současné možnosti léčby plicní arteriální hypertenze

H. Al-Hiti



## MUDr. Hikmet Al-Hiti

Narodil se 1970 v Praze. V roce 1995 promoval na 3. LF UK v Praze. Po ukončení studia nastoupil na Kliniku kardiologie v IKEM. V roce 1998 složil atestaci I. stupně z vnitřního lékařství, v roce 2002 atestaci z kardiologie. Od počátku se věnuje problematice plicní hypertenze a možnostem jejího ovlivnění. Je autor nebo spoluautor více než 15 kongresových sdělení na domácích i zahraničních konferencích a kongresech věnovaných této problematice.

## Klíčová slova

plicní arteriální hypertenze (PAH) – plicní vazoreaktivita – terapie PAH

## Souhrn

Plicní arteriální hypertenze je významný medicínský problém, při kterém závažná plicní vaskulární rezistence vede k dysfunkci, selhání pravé komory srdeční a nakonec k úmrtí. Autor podává přehled současných znalostí o léčbě plicní arteriální hypertenze.

## Keywords

pulmonary arterial hypertension (PAH) – pulmonary vasoreactivity – therapy of PAH

## Summary

**Current alternatives of pulmonary arterial hypertension treatment.** Pulmonary arterial hypertension is a significant medical problem, when serious pulmonary vascular resistance leads to dysfunction, right ventricle failure and eventually to death. Author presents an overview of contemporary knowledge of pulmonary arterial hypertension treatment.

## Úvod

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je charakterizována progresivním vzestupem plicní vaskulární rezistence (PVR) vedoucí k dysfunkci a selhání pravé komory srdeční a nakonec k úmrtí.

V terapii PAH došlo v posledním desetiletí k výraznému pokroku. Tento pokrok byl umožněn díky novým možnostem léčby, které byly ověřeny řadou randomizovaných kontrolovaných studií (RKS).

V 80. letech minulého bylo ve snaze o ovlivnění PAH testováno mnoho vazodilatátorů. Ukázalo se, že účinku dosahují pouze vysoké dávky blokátorů kalciových kanálů (CCB) a že z léčby profitoval pouze malý počet pacientů. Byli to nemocní – respondeři, u kterých byla prokázána plicní vazoreaktivita při akutním testování. Antikoagulační léčba byla doporučována na základě retrospektivního sledování. Hlavním pilířem léčby se v 90. letech

stala terapie epoprostenolem, která byla potvrzena ve 3 nezaslepených RKS. Ve stejném období byly prezentovány nekontrolované studie s atrální septostomií a transplantací plic. Díky proběhlým RKS z posledního období máme nová farmaka, kterými můžeme ovlivnit nejen symptomy PAH, ale také prognózu těchto závažně nemocných pacientů.

## Akutní test plicní vazoreaktivity

Nemocní s idiopatickou PAH (dříve používaný termín primární plicní hypertenze), kteří mají pozitivní akutní plicní vazodilatační test, profitují z léčby CCB.

V minulosti byla ke zjištění plicní vazoreaktivity podávána různá vazodilatační a k určením pozitivit testu byly používány různé definice. Pacient býval označován jako respondér. V současnosti je definována pozitivita testu poklesem středního tlaku v plicnici (mPAP) o 10 mmHg či poklesem mPAP  $\geq$  40 mmHg se

vzestupem či nezměněnou hodnotou minutového srdečního výdeje. Stěžejní práci s akutním testováním plicní vazoreaktivity publikovali roce 1992 Rich et al [1] u 64 pacientů s idiopatickou PAH, kterým byly podávány CCB. Pozitivní test byl hodnocen při poklesu mPAP a PVR o 20 %. Respondeři byli následně léčeni vysokými dávkami CCB a tato skupina dosáhla 94% přežívání po 5 letech.

Je nutné zdůraznit, že akutní testování s CCB může vést ke zhoršení klinického a hemodynamického stavu u pacienta, který na terapii neodpovídá a kdy se prodlužuje biologický poločas CCB. Po několika závažných nežádoucích příhodách při testování PAH pomocí CCB byl další vývoj zaměřen na podávání krátkodobě působících vazodilatátorů. V roce 1993 začali provádět Groves et al [2] u nemocných s idiopatickou PAH akutní test pomocí i.v. epoprostenolu (viz dále). Zahajovací dávka byla 1 ng/kg/min, další zvyšování dávky bylo o 1–2 ng/kg/min každých 5–15 min do maximální dávky 12 ng/kg/min. Pokles plicní vaskulární rezistence (PVR) o 30 % a pokles mPAP o 10 % byl hodnocen jako pozitivní. Teprve tito nemocní byli dále dlouhodobě léčeni CCB.

Dalším lékem užívaným pro akutní testování je adenosin. Lék způsobuje koronární vazodilataci, pokles systémové vaskulární rezistence (SVR) a relaxaci hladkých svalových buněk, včetně plicních arterií. Shrader et al [3] podávali při akutním testování i.v. adenosin v dávce 50  $\mu$ g/kg/min, po 2 minutách zvyšovali dávku o 50  $\mu$ g/kg/min až do maximální dávky 500  $\mu$ g/kg/min. Následně byla plicní reaktivita testována nifedipinem. Tam kde nebyla zjištěna reaktivita po intravenózním podání adenosinu, nebyla přítomna ani po podání nifedipinu.

Vzhledem k tomu, že podávání epoprostenolu i adenosinu vede k poklesu SVR a systémové hypotenzi, hledají se selektivnější vazodilatační pro plicní řečiště. V roce 1998 prezentovali Sitbon et al [4] výsledky práce u 33 pacientů s idiopatickou PAH, kterým byl podáván kyslíčnický dusnatý (10 ppm; ppm = parts per milion). Pozitivní test byl hodnocen po-

klesem mPAP a PVR o 20 %. 10 nemocných mělo pozitivní test a 9 z nich byl podán akutně CCB bez komplikací. V případech, kde nebyla prokázána plicní reaktivita po podání kyslíčnicku dusnatého, nebyl pozitivní test ani po podání CCB.

Opitz et al [5] porovnávali při akutním testování inhalační iloprost, kyslík, i.v. epoprostenol a i.v. iloprost. Podávání epoprostenolu a i.v. iloprostu přineslo podobné hemodynamické výsledky. Inhalačním iloprostem byla potvrzena selektivita pro plicní řečiště a došlo k poklesu PVR i PAP, aniž byla ovlivněna SVR. Tato studie prokázala, že jak inhalační iloprost, tak i.v. podávání epoprostenolu nebo inhalace kyslíčnicku dusnatého predikují pozitivní odpověď na podávání CCB.

### Blokátory kalciových kanálů

Rich et al [1] prezentovali v roce 1992 výsledky prospektivní, nerandomizované studie s použitím vysokých dávek CCB u pacientů s idiopatickou PAH. Přežívání responderů po 3 a 5 letech dosahovalo 94 % a u nonresponderů činilo přežívání 47 % a 38 %. RKS s použitím CCB k léčbě idiopatické PAH zatím nebyly provedeny. Z CCB je nejčastěji užíván nifedipin (retardovaný) nebo diltiazem (retardovaný). Podávají se vysoké denní dávky, nifedipin 120–240 mg/den a diltiazem 240–720 mg/den. Hlavní limitací léčby je systémová hypotenze a perimaleolární otoky dolních končetin. Pouze 10–15 % nemocných s idiopatickou PAH jsou responderi, kteří mohou být léčeni CCB [6].

### Antikoagulační terapie

U nemocných s PAH bylo prokázáno zvýšené riziko tromboembolizmu nebo trombózy in situ [7]. Ke snížení tohoto rizika se doporučuje antikoagulační léčba perorálními antikoagulanty s cílovými hodnotami INR 1,5–2,5. Kontroverzní je antikoagulační terapie u nemocných se systémovým onemocněním a vrozenými srdečními vadami. U sklerodermie je zvýšené riziko krvácení do gastrointestinálního traktu, u vrozených srdečních vad riziko hemoptýzy. V recentních RKS byla antikoagulační léčba podávána u 51–86 % pacientů, kteří byli zařazeni do studie – nejčastěji u nemocných s idiopatickou PAH ve stadiu NYHA III–IV, nejméně často u pacientů se sklerodermií.

### Diuretika

Diuretika jsou indikována především u manifestního pravostranného srdečního selhání. Podle registrů RKS jsou podávána u 49–70 % nemocných. Není přitom specifikována dávka ani skupina diuretik; jedná se o symptomatickou léčbu.

### Balonková atriální septostomie

Princip této metody spočívá v tom, že je v oblasti mezisíňového septa provedena dilatace speciálním balonkem tak, aby byla vytvořena komunikace mezi oběma síněmi. To vede k okamžitému poklesu tlaku v pravé síni, zvýšení minutového výdeje a krátkodobému zlepšení tolerance zátěže. V pozdější době dochází k progresi srdečního selhání díky enormní zátěži levé srdeční komory. Balonková septostomie

se proto v současné době používá jen jako metoda k překonání časového intervalu do transplantace plic/plic. Vzhledem k tomu, že je výkon provázen mortalitou okolo 16 % a 1roční přežívání je menší než 40 % [8], nebývá ve vyspělých zemích často indikována.

### Transplantace plic

První kombinovaná transplantace srdce a plic byla provedena u pacienta s idiopatickou PAH. Výsledky tohoto náročného postupu však nejsou povzbuzující. Proto bývají v současnosti indikováni pouze pacienti s dysfunkcí pravé komory srdeční. Hlavní terapeutickou metodou se proto stala transplantace jedné plic, popřípadě obou plic.

I tato metoda má své limitace, a to nejen v mediánu čekací doby na listině kandidátů transplantace (průměrně 256 dnů), ale především díky omezenému přežívání po transplantaci. Dlouhodobé přežívání je horší než po transplantaci srdce, jater nebo ledviny, a dosahuje 70 %, 62 % a 55 % po 1, 2 resp. 3 letech [9].

### Syntetický prostacyklin a jeho analoga

*Prostacyklin* je endogenní prostaglandin, který má kromě vazodilatačního účinku také cytoprotektivní vliv, snižuje adhezi leukocytů k cévním stěně, inhibuje agregaci destiček, snižuje tvorbu a sekreci endotelinu a vede k inhibici migrace a proliferace buněk. Kontinuální intravenózní aplikace syntetického epoprostenolu (Flolan, GlaxoSmithKline) vede ke zlepšení hemodynamiky, tolerance zátěže a zlepšení přežívání u nemocných s velmi závažnou PH ve stadiu NYHA III–IV, kteří neodpovídali na konzervativní terapii [10]. Dlouhodobé sledování nemocných ukázalo 5leté přežívání v 65 %. Tento výsledek je lepší než u transplantace plic, kde se 5leté přežívání pohybuje kolem 50 % [11].

Účinek i.v. epoprostenolu byl potvrzen 3 nezaslepenými kontrolovanými studiemi u nemocných s idiopatickou PAH [10,12] a PAH při sklerodermii (tab. 1) [13].

Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu (3–5 min) je nutná trvalá kontinuální infuze, která je provázena řadou nežádoucích účinků. Patří mezi ně lokální celulitida, vznik septikemie, artralgie, pokles systémového tlaku a v neposlední řadě i tachyfyaxe. Proto byli vyvinuty alternativní formy aplikace, které využívají stabilních analogů prostacyklinu.

*Treprostinil* je jeden z nich, s biologickým poločasem okolo 3 hod. Hypotéza, že účinek treprostinilu je podobný jako i.v. podávání epoprostenolu byla potvrzena při akutním hemodynamickém testování [14]. Největší RKS kontrolovaná placebem u nemocných s PAH byla provedena koncem 90. let v Severní Ame-

Tab. 1. Výsledky studií u nemocných s PAH – i.v. prostacyklin.

Studie	epoprostenol IPAH[10]	epoprostenol IPAH[12]	epoprostenol[13] sklerodermie
počet pacientů	23	81	111
typ studie	kontrolovaná	kontrolovaná	kontrolovaná
lék	epoprostenol/i.v.	epoprostenol/i.v.	epoprostenol/i.v.
doba podávání (měsíce)	2	3	3
primární end point	hemodynamika	hemodynamika	6minutový test chůze
NYHA klasifikace (%)			
II	9		5
III	65	75	78
IV	26	25	17
etiologie (%)			
IPAH	100	100	
syst. onemocnění			100
VVS			
HIV			
6minutový test chůze změna(m)	+ 45	+ 47	+ 94
hemodynamika	zlepšení	zlepšení	zlepšení
klinické příhody	snížení	snížení	bez změny

IPAH = idiopatická plicní arteriální hypertenze, VVS = vrozené vady srdeční, CTEPH = chronická tromboembolická plicní hypertenze.

rice a 16 centech v Evropě, Austrálii a Izraeli [15]. Do této studie bylo zařazeno 469 pacientů s vysokou hodnotou plicní rezistence na podkladě PAH nebo PH u nemocných se systémovým onemocněním pojiva a vrozených srdečních vad. Výsledky prokázaly zvýšení tolerance zátěže, zlepšení symptomů a příznivé ovlivnění hemodynamiky. Nebyly prokázány žádné významné rozdíly v nežádoucích účincích mezi treprostinilem a placebem. Výsledky shrnuje tab. 2.

*Beraprost sodný* je první chemicky stabilní analog prostacyklinu k perorální aplikaci [16]. Vstřebává se velmi rychle, za 30 min se objevuje vrcholná koncentrace a jeho biologický poločas je 35–40 min [17]. V Japonsku byl beraprost podáván nemocným s PAH již od roku 1995. První nekontrolované studie [16,18] byly velmi nadějně, došlo ke zlepšení hemodynamických parametrů. Nagaya et al [19] prezentovali výsledky retrospektivní studie nemocných s idiopatickou PAH, kteří byli sledováni po dobu 3 let. Jejich přežívání po 3 letech dosahovalo 76 % ve skupině léčené beraprostem versus 44 % pacientů léčených konvenční léčbou. Následně byly provedeny 2 RKS v Evropě [20] a v USA [21]. V první studii došlo po 3 měsících ke zlepšení tolerance zátěže. Druhá studie potvrdila tyto výsledky i po 6 měsících, nedošlo však ke zlepšení hemodynamických parametrů v malém oběhu (tab. 2).

*Iloprost* je chemicky stabilní analog prostacyklinu, aplikovatelný 3 možnými cestami: intravenózně, perorálně i inhalačně (ve formě aerosolu). Biologický poločas je 20–25 min [22]. Zejména inhalační forma (Ventavis, Schering AG) je atraktivní pro dlouhodobou léčbu. Akutní inhalace iloprostu u nemocných s idiopatickou PAH má větší vazodilatační efekt na plicní řečiště než inhalační podávání kyslíčnicku dusnatého [23]. Podává se obvykle 6–9krát denně. V mezinárodní multicentrické RKS, do které bylo zařazeno 203 pacientů s PAH, bylo prokázáno zlepšení tolerance zátěže, zmírnění symptomů a u nemocných s idiopatickou PAH pokles PVR (tab. 2) [24]. Další nekontrolovaná studie sledovala efekt inhalačního iloprostu u nemocných s idiopatickou PAH po 1 roce [25]. I v tomto případě byly potvrzeny výsledky předchozích pozorování.

### Blokátory endotelinových receptorů

Endotelin I je produkován endotelialními buňkami a je považován za nejsilnější endogenní vazokonstriktor [26]. Faktory, které stimuluje uvolňování endotelinu I, jsou mnohočetné: pulzativní stres, pH, hypoxie, angiotenzin II, trombin, cytokiny a růstový faktor. Endotelin působí prostřednictvím receptorů ET-1 (na oba pod receptory ETA a ETB), které byly nalezeny téměř ve všech buňkách, včetně hladkých svalových cévních buněk. Je proká-

záno, že zvýšené hladiny endotelinu I mají vztah k přítomnosti a stupni PH. Pro léčebné použití byly vyvinuty blokátory endotelinových receptorů, z nichž nejznámější je bosentan (Tracleer, Actelion).

*Bosentan* účinkuje na oba receptory ET1, je tedy duálním endotelinovým blokátorem. S bosentanem byla provedena řada RKS, z nichž největší byla studie BREATHE-1[27]. Bylo do ní zařazeno 213 pacientů s idiopatickou PAH a PAH při systémovém onemocnění. Podávání bosentanu vedlo ke zvýšení tolerance zátěže, zmírnění dušnosti a zlepšení celkové kvality života. Lék byl dobře tolerován (tab. 3).

*Sitaxentan* je selektivní blokátor A. Prozatím proběhla jedna RKS, do které bylo zařazeno 178 pacientů s PAH. Podávání sitaxentanu vedlo ke zlepšení tolerance zátěže a hemodynamických parametrů [28,29].

*Ambrisentan* je další selektivní antagonist endotelinových receptorů, typ A. Zatím byla provedena pouze jedna pilotní studie, do které bylo zařazeno 64 pacientů s PAH. Předběžné výsledky jsou stejně pozitivní jako u ostatních antagonistů endotelinových receptorů [30].

### Inhibitory fosfodiesterázy 5 L-arginin

*Sildenafil* je perorální selektivní inhibitor cGMP fosfodiesterázy 5. Zvyšuje intracelulární koncentraci cyklického guanozin-monofosfátu, který má vazodilatační účinek v plicním cévním řečišti. Se sildenafilem byla provedena řada studií [31–34], které prokázaly

příznivý efekt. Výsledky velké mezinárodní RKS, do které bylo zařazeno více než 200 pacientů s PAH, zatím nebyly publikovány, ale očekává se, že ovlivní léčebný algoritmus PAH.

*L-arginin* se podílí na zvýšení produkce přirozeného vazodilatátoru, kyslíčnicku dusnatého a následně vede k poklesu PAH. Toto bylo ověřeno Nagayamou et al [35], kteří podávali L-arginin 19 nemocným s idiopatickou PAH nebo jinou prekapilární PH. Po 1týdenním podávání došlo u těchto pacientů ke zlepšení tolerance zátěže a poklesu PAH. Zatím ale s L-argininem neexistují žádné rozsáhlé klinické studie.

### Kombinovaná terapie

Kombinovaná terapie je atraktivní možnost ovlivnění PAH různými patofyziologickými cestami. Významné ovlivnění PAH bylo dokumentováno v placebem kontrolované prospektivní studii BREATHE-2, do které bylo zařazeno 33 pacientů se závažnou PAH. Nemocní byli léčeni epoprostenolem v kombinaci s bosentanem [36]. Další možností je kombinovaná léčba inhalačním iloprostem spolu se sildenafilem [37].

### Závěr

Léčba PAH se v poslední dekádě dramaticky a velmi rychle změnila. Díky velkým RKS byly ověřeny nové léčebné možnosti k ovlivnění PAH. Jeden z možných algoritmů léčby PAH je zobrazen na schématu 1.

Tab. 2. Výsledky studií u nemocných s PAH – analoga prostacyklinu.

Studie	treprostinil[15]	ALPHABET[20]	beraprost-Long Term[21]	AIR[24]
počet pacientů	469	130	116	203
typ studie	kontrolovaná	kontrolovaná	kontrolovaná	kontrolovaná
lék	treprostinil/sc	beraprost/os	beraprost/os	lloprost/inh
doba podávání (měsíce)	3	3	12	3
primární end point	6min. test chůze	6min. test chůze	progrese onemoc.	6min. test chůze
NYHA klasifikace (%)				
II	11	49	53	59
III	82	51	47	41
IV	7			41
etiologie (%)				
IPAH	58	48	74	54
syst. onemocnění	19	7	10	17
VVS	24	21	16	
CTEPH				28
HIV		7		
S–P zkratky		16		
6min. test chůze změna(m)	+ 16	+ 25	+ 31	+ 36
hemodynamika	zlepšení	bez změny	bez změny	zlepšení
klinické příhody	snížení	bez změny	snížení	snížení
IPAH = idiopatická plicní arteriální hypertenze, VVS = vrozené vady srdeční, CTEPH = chronická tromboembolická plicní hypertenze, S–P – zkratky = systémově pulmonální zkratky.				

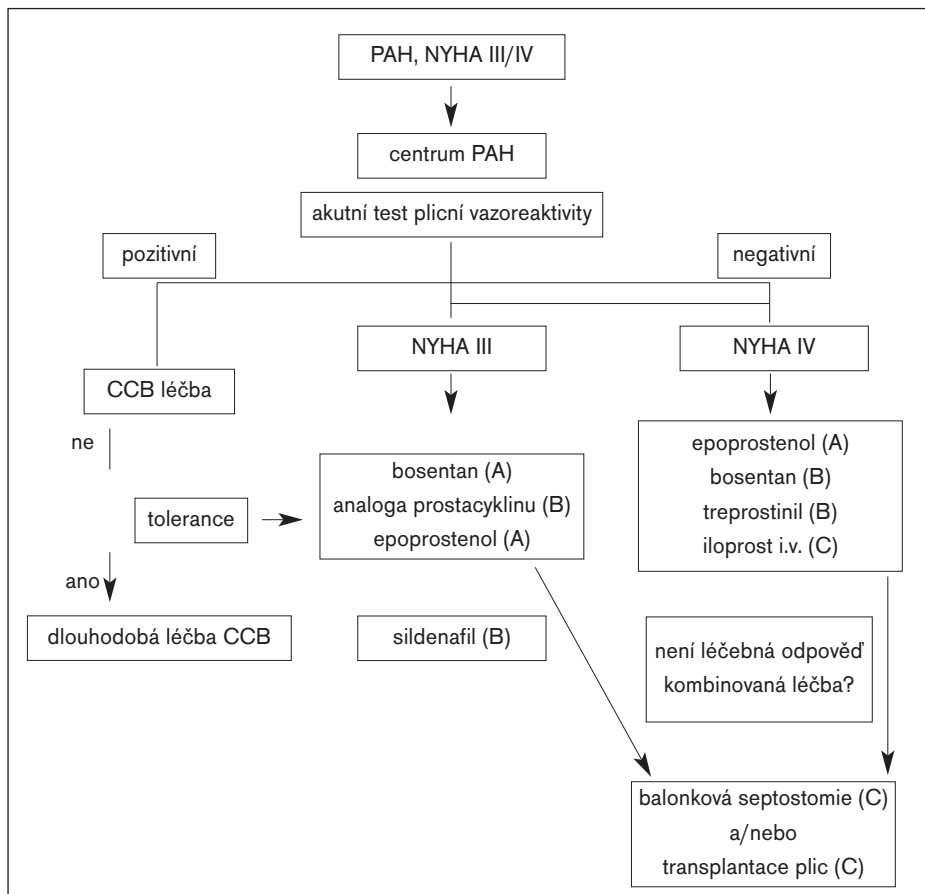


Schéma 1. Algoritmus léčby PAH.

Úroveň evidence A – data získaná z multicentrické RKS nebo metaanalýzy.

Úroveň evidence B – data získaná z 1 RKS.

Úroveň evidence C – data získaná z malých nerandomizovaných studií a/nebo z názorů expertů.

Přes veškerý pokrok je léčba nemocných s PAH obtížná. Vzhledem k tomu, že vyžaduje hemodynamické monitorování, testování reverzibility PH a široké spektrum vyšetřovacích metod, měla by být omezena na specializovaná centra s dlouhodobými zkušenostmi.

### Literatura

1. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(2): 76–81.
2. Groves BM, Badesch DM, Turkevich D et al. Correlation of acute prostacyclin response in primary (unexplained) pulmonary hypertension with efficacy of treatment with calcium channel blockers and survival. In: Weir K (ed). *Ion flux in pulmonary vascular control*. New York: Plenum Press 1993: 317–330.
3. Schrader BJ, Invar S, Kaufmann L et al. Comparison of the effect of adenosine and nifedipine in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 29: 1060–1064.
4. Sitbon O, Hubert M, Jagot JL et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safety identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 265–270.
5. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension: comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J* 2003; 24: 356–365.
6. Sitbon O, Hubert M, Iosif V et al. Who benefits from long-term calcium-channel blockers therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A440.
7. Frank H, Mlczoch, Huber K et al. The effect of anti-coagulant therapy in primary and anorectic drug-included pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112(3): 714–421.
8. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients non-responsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297–304.
9. Hosenpud JD, Bennett L E et al. The registry of the International society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth official report 2000. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19(10): 909–931.
10. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. 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(5): 296–302.
11. Higenbottam T. Treatment of pulmonary hypertension by inhaled delivery. New York: The Parthenon Publishing Group 1999: 9–17.
12. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112(7): 485–491.
13. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132(6): 425–434.
14. McLaughlin VV, Gaine SP, Barts RJ et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41(2): 293–299.
15. Simonneau G, Barts RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(6): 800–804.

Tab. 3. Výsledky studií u nemocných s PAH – blokátory endotelinových receptorů.

Studie	BREATHE-1[27]	STRIDE-1[28]
počet pacientů	213	178
typ studie	kontrolovaná	kontrolovaná
lék	bosentan	sitaxsentan
doba podávání (měs.)	4	3
primární end point	6minutový test chůze	peak VO <sub>2</sub>
NYHA klasifikace (%)		
II	?	33
III	91	66
IV	9	1
etiologie (%)		
PPH	70	53
syst.onemocnění	30	24
VVS	?	24
HIV		
efekt léčby		
peak VO <sub>2</sub> (%)	N/A	3 %
6minutový test chůze změna(m)	+ 44	+ 34
hemodynamika	N/A	zlepšení
klinické příhody	snížení	snížení

IPAH = idiopatická plicní arteriální hypertenze, VVS = vrozené vady srdeční, N/A = neprováděno.

16. Okano Y, Yoshioka T, Schimouchi A et al. Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1997; 349(9062): 1365.
17. Galie N, Manes A, Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20(4): 1037–1049.
18. Saji T, Ozawa Y, Ishikita T et al. Short-term hemodynamic effects of new oral PGI 2 analogue, beraprost, in primary and secondary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 78(2): 244–247.
19. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(4):1188–1192.
20. Galie N, Hubert M, Vachiery JL et al. Effect 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: 1496–1502.
21. Barts RJ, McGoon M, McLaughlin VV et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119–2125.
22. Krause W, Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Rur J Clin Pharmacol* 1986; 30(1): 61–68.
23. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(1): 176–182.
24. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347(5): 322–329.
25. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerging S et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342(25): 1866–1870.
26. Yanagisawa M. The endothelin system. A new target for therapeutic intervention. *Circulation* 1994; 89(3): 1320–1322.
27. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(16): 869–903.
28. Barts R, Langleben D, Frost A et al. Sitaxsentan, a selective ETA receptor antagonist, improves exercise capacity and NYHA functional class in pulmonary arterial hypertension (abstr). *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A440.
29. Barts R, Langleben D, Frost A et al. Sitaxsentan, a selective ETA receptor antagonist, improves cardiopulmonary hemodynamics in pulmonary hypertension (abstr). *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A273.
30. Rubin LJ, Galie N, Badesch BD et al. Ambisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med* 2004. (v tisku)
31. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343(18): 343–342.
32. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ et al. Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patient with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(10): 1207–1213.
33. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M et al. Long-term treatment with oral sildenafil safe and improves functional capacity and hemodynamics in patient with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108(17): 2006–2069.
34. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(7): 1149–1153.
35. Nagaya N. Short-term oral administration of L-arginin improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(4): 887–891.
36. Hubert M, Barst R, Robbins I et al. Safety and efficacy of bosentan combined with epoprostenol in patients with severe pulmonary arterial hypertension (abstr). *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A441.
37. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(1): 158–164.

*Doručeno do redakce 4. 3. 05  
Přijato k otištění po recenzi 17. 4. 05*

**MUDr. Hikmet Al-Hiti**

Klinika kardiologie IKEM, Praha  
Centrum pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze