



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2020, 2, 10-18
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

NADCIŚNIENIE PŁUCNE – PATOFIZJOLOGIA I LEKI WYKORZYSTYWANE W TERAPII

Iwona Lewandowska^{1,2}, Monika Zielińska-Pisklak^{3*}, Łukasz Szeleszczuk⁴, Dariusz Maciej Pisklak⁴,
Marcin Sobczak³

¹ Studenckie Koło Naukowe „Spectrum” przy Katedrze Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

² Studenckie Koło Naukowe „Free Radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

³ Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

⁴ Zakład Chemii Fizycznej, Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

*autorka korespondująca, e-mail: mpisklak@wum.edu.pl

Otrzymany 06.01.2020, zaakceptowany 16.05.2020, zamieszczony 17.07.2020

STRESZCZENIE

Nadciśnienie płucne (PH) jest stosunkowo rzadkim schorzeniem o ciężkim przebiegu, charakteryzującym się występowaniem podwyższonego ciśnienia krwi w krwiobiegu płucnym. Niespecyficzne objawy oraz brak prostej metody diagnostycznej przyczyniają się do zbyt późnego wykrywania omawianej jednostki chorobowej, co zdecydowanie pogarsza rokowanie i wymaga kosztownego, często inwazyjnego leczenia. W niniejszym artykule przedstawiono podział PH ze względu na etiologię, scharakteryzowano poszczególne typy PH z uwzględnieniem ich patofizjologii. Ponadto, omówiono diagnostykę PH oraz leki stosowane w terapii, m.in. antagonisty receptorów endotelinowych, prostanoidy i inhibitory fosfodiesterazy typu 5.

SŁOWA KLUCZOWE: nadciśnienie płucne, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, antagonisty receptorów endotelinowych, prostanoidy.

ABSTRACT

PULMONARY HYPERTENSION – PATHOPHYSIOLOGY AND DRUGS USED IN THERAPY

Pulmonary hypertension (PH) is a relatively rare disease with a severe course characterized by the presence of elevated blood pressure in the pulmonary circulation. Non-specific symptoms and the lack of a simple diagnostic method contribute to the late detection of the disease, which significantly worsens the prognosis and increases the cost and invasiveness of treatment. In this article a classification of PH due to its etiology is presented and the individual types of PH with regard to their pathophysiology are characterized. Moreover, PH diagnostics and drug types used in therapy (e.g. endothelin receptor antagonists, prostanoids, phosphodiesterase type 5 inhibitors) are described.

KEYWORDS: pulmonary hypertension, phosphodiesterase type 5 inhibitors, endothelin receptor antagonists, prostanoids.

1. Wprowadzenie

Nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary hypertension*, PH) jest zaburzeniem hemodynamicznym charakteryzującym się występowaniem podwyższonego ciśnienia krwi w krwiobiegu płucnym (ang. *pulmonary circulation*, PC) oraz zwiększonym obciążeniem prawej komory serca (ang. *right ventricle*, RV). W trakcie rozwoju PH obserwuje się wzrost oporu naczyniowego płuc prowadzący w konsekwencji do niewydolności prawej komory serca i - w przypadku braku podjęcia odpowiedniego leczenia - śmierci pacjenta. Zarówno objawy kliniczne choroby, jak i jej przebieg zależą w dużej mierze od etiologii, charakteru zmian naczyniowych płuc i nasilenia zaburzeń hemodynamicznych. Niestety właściwa diagnoza w przypadku omawianej jednostki chorobowej jest dość trudna ze względu na niespecyficzne objawy, które mogą być kojarzone ze zwykłym przemęczeniem organizmu pracą. Szacuje się, iż PH dotyka obecnie około 1% populacji, przy

czym odsetek ten wzrasta do 10% u ludzi powyżej 65 roku życia [1].

2. Klasyfikacja

Zazwyczaj PH związane jest z chorobami serca lub chorobami układu oddechowego, choć występuje także PH idiopatyczne, którego przyczyna nie jest znana. Przyjmuje się, że z PH mamy do czynienia u osób, u których ciśnienie w tętnicy płucnej mierzone podczas cewnikowania prawej części serca, przekracza 25 mmHg w spoczynku (lub 30 mmHg podczas wysiłku). Dodatkowo pod obserwacją powinni znaleźć się pacjenci, dla których wartość ta waha się od 21 do 24 mmHg, jako osoby zagrożone wystąpieniem PH w przyszłości. Monitorowanie ciśnienia w małym krwiobiegu dotyczy szczególnie pacjentów, u których w rodzinie występuje PH [2].

Klasyfikacja PH na przestrzeni lat ulegała zmianom. Dawniej omawianą jednostkę chorobową dzielono na nadciśnienie płucne pierwotne (syn. *samoistne*) o nieznaną przyczynę, oraz nadciśnienie płucne wtórne, będące konsekwencją innego schorzenia, m.in. wad zastawek lewego serca (dwudzielnej lub/i aortalnej), przerostu prawej komory serca na skutek chorób płuc (POChP, astmy oskrzelowej, pylicy lub zwłóknienia płuc), czyli tzw. serca płucnego, oraz wady serca polegającej na ubytku fragmentów przegrody międzyprzedsionkowej lub międzykomorowej, a także zatorowości płucnej. Obecnie stosuje się bardziej szczegółowy podział PH. Na podstawie podobnej patologii, czynników hemodynamicznych i ryzyka rozwoju, wyróżnia się pięć głównych grup, które zostały sklasyfikowane podczas Piątego Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego, w 2013 roku w Nicei (*The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension*) (tabela 1) [3].

Tabela 1. Klasyfikacja PH wg Piątego Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego.

Klasyfikacja WHO	Etiologia
Grupa 1	Tętnicze nadciśnienie płucne
Grupa 2	Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca
Grupa 3	Nadciśnienie płucne w przebiegu przewlekłej choroby płuc i/lub hipoksji
Grupa 4	Przewlekłe nadciśnienie płucne zatorowo-zakrzepowe
Grupa 5	Nadciśnienie płucne o niejasnej przyczynie lub patomechanizmie wieloczynnikowym

Pacjenci ze zdiagnozowanym PH mogą być równocześnie zakwalifikowani do kilku grup, ponadto pacjenci z grupy 1, mogą cechować się więcej niż jednym czynnikiem ryzyka lub związanym z tym stanem chorobowym [4,5].

2.1. Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH)

Jest to rzadka postać PH. Szacuje się, że na PAH choruje 6% wszystkich pacjentów z nadciśnieniem płucnym; co roku na tę chorobę zapada 4-5 pacjentów na milion populacji ogólnej. W obrębie pierwszej grupy wyróżniamy dodatkowo szereg podgrup, wydzielonych na podstawie przyczyny zachorowania.

W około 80% przypadków PAH zdiagnozować można mutacje genowe, między innymi: mutacje morfogenowego receptora białkowego kości typu 2 (BMPR2, ang. *bone morphogenetic protein receptor type-2*), należącego do rodziny białek TGF β (ang. *trans forming growth factor β*). Ponadto u około 5% pacjentów wykrywa się rzadkie mutacje w białkach podrodziny TGF β : ALK-1 (ang. *activin receptor-like kinase-1*), ENG (ang. *endoglin*) i SMAD9 (ang. *small mothers against decapentaplegic homolog-9*). Inne przyczyny tętniczego nadciśnienia płucnego to m.in.: indukcja lekami (sibutramina, fenfluramina, deksfenfluramina) lub psychostymulantami (aminoreks, amfetamina, metamfetamina), przewlekłe zaburzenia mieloproliferacyjne (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML), choroby tkanki łącznej (twardzina układowa, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów), zakażenie wirusem HIV (ang. *human immunodeficiency virus*), wady serca (m.in. zespół Eisenmengera) czy nadciśnienie wtórne spowodowane chorobami wątroby [4].

2.2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca (ang. *pulmonary hypertension in left heart disease*, PH-LHD)

Nadciśnienie płucne jest często powikłaniem chorób lewej komory, lewego przedsionka oraz zastawki mitralnej lub/i aortalnej. Uważa się, że jest to najczęstsza postać PH odpowiadająca za 65-80% przypadków. Omawiany rodzaj PH jest definiowany jako nadciśnienie pozawłośniczkowe lub żyłne nadciśnienie płucne. Patofizjologia PH-LHD jest bardzo złożona. Czynnikiem wywołującym omawianą jednostkę chorobową jest najczęściej wzrost ciśnienia krwi w lewym przedsionku serca, która z powodu braku zastawek w żyłach płucnych wraca do krążenia płucnego i powoduje w konsekwencji wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej. Przyczyną jest zazwyczaj dysfunkcja rozkurczowa lewej komory lub niedomykalność zastawek lewego serca [6,7].

2.3. Nadciśnienie płucne w chorobach płuc i/lub hipoksji (ang. *pulmonary hypertension due to lung disease and/or chronic hypoxia*)

PH może być również chorobą wtórną, towarzyszącą schorzeniom układu oddechowego, takim jak. przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP, ang. *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD), idiopatyczne włóknienie płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) najczęściej połączone z rozedmą płuc (ang. *combined pulmonary fibrosis and emphysema*, CPFE) [8].

Omawiany typ PH może być efektem przewlekłej choroby mięszonej płuc, która prowadzi do przebudowy naczyń, lub pojawiać się przypadkowo u osób cierpiących na choroby płuc. Kluczową rolę w rozwoju PH towarzyszącego chorobom płuc odgrywa niedotlenienie. Wśród innych mechanizmów wyróżnić można m.in. zwiększony opór naczyń płucnych, kwasicę czy stan zapalny. Wspomniane mechanizmy są współzależne, modelowane przez czynniki genetyczne [9].

2.4. Przewlekłe nadciśnienie płucne zatorowo-zakrzepowe (ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH)

CTEPH charakteryzuje się występowaniem zwłóknieniowej skrzepliny w tętnicach płucnych, prowadząc do wzrostu oporu naczyniowego i niedrożności naczyń, co z kolei może powodować duszność, niewydolność prawej komory serca i w konsekwencji śmierć. W przypadku CTEPH ważną jest odpowiednia diagnostyka, gdyż jest to jedyna postać nadciśnienia płucnego, która może być całkowicie wyleczona. Szacuje się, że rocznie zapada na nią od 3 do 30 osób na milion pacjentów populacji ogólnej.

Diagnostyka CTEPH opiera się na pomiarach hemodynamicznych, przed i po trwającej minimum 3 miesiące skutecznej terapii przeciwzakrzepowej, co ma na celu odróżnienie CTEPH od zatoru płucnego. Objawy omawianej jednostki chorobowej są niespecyficzne i w pierwszych miesiącach bądź latach mogą być nieobecne, co przyczynia się do trudności we wczesnym diagnozowaniu tego rodzaju PH [10].

2.5. Nadciśnienie płucne o niejasnej przyczynie lub patomechanizmie wieloczynnikowym (ang. *pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms*)

Grupa piąta w klasyfikacji PH obejmuje wiele zaburzeń i chorób, które mogą prowadzić do wystąpienia nadciśnienia

płucnego. Wyróżnia się tutaj schorzenia hematologiczne (takie jak zaburzenia mieloproliferacyjne), zaburzenia ogólnoustrojowe (sarkoidoza), zaburzenia metaboliczne (upośledzony metabolizm glikogenu) i inne schorzenia o różnej etiologii, których mechanizm może być niejasny lub wieloczynnikowy [11].

3. Objawy

Pierwsze objawy PH związane są z zaburzeniami funkcjonowania prawej komory serca i występują we wszystkich postaciach PH. Symptomy te są niecharakterystyczne, należą do nich: duszności, zmęczenie, osłabienie, większa skłonność do omdleń podczas wysiłku fizycznego. Wraz ze wzrostem zaawansowania choroby pojawiają się kolejne objawy choroby, które związane są ze zmianami w obrębie układu naczyń płucnych, m.in. suchy kaszel i chrypka będące następstwem ucisku poszerzonej tętnicy płucnej na nerw krtaniowy wsteczny. Do kolejnych symptomów zalicza się bóle ławicowe będące konsekwencją niedostatecznego zaopatrywania powiększonej prawej komory serca przez tętnicę wieńcową prawą, czy krwioplucie będące wynikiem odkrzztuszania krwi uwalnianej z pękających naczyń płucnych [12].

Dodatkowo nadciśnieniu płucnemu towarzyszy szereg objawów przedmiotowych, do których zalicza się m.in. obrzęki kończyn dolnych, wodobrzusze oraz poszerzenie tętnic płucnych będące następstwem gromadzenia się płynów w organizmie na skutek niewydolności serca, która powoduje zmniejszenie przepływu krwi przez nerki. Inne objawy to szmer serca, który jest efektem nieprawidłowej pracy zastawki mitralnej, oziębienie kończyn i sinica, które wynikają ze zmniejszonego rzutu serca i zbyt słabego dopływu krwi natlenowanej do tkanek, narządów i błon śluzowych [13].

Stan pacjenta z PH określa się na podstawie niewydolności krążenia i związanego z nią bezpośrednio stopnia nietolerancji wysiłku fizycznego. Chory jest klasyfikowany według intensywności objawów choroby (tabela 2).

Brak specyficznych objawów przyczynia się do późnego diagnozowania PH. Efektem tego jest bardzo często wykrycie choroby dopiero w późnym stadium zaawansowania, co daje zdecydowanie gorsze rokowanie i wymaga kosztownego, często inwazyjnego leczenia.

4. Diagnostyka

Podstawą diagnozowania PH, niezależnie od jego etiologii, jest badanie hemodynamiczne, tzw. cewnikowanie prawej komory serca. Wspomniana metoda diagnostyczna pozwala na bezpośredni pomiar ciśnienia w prawej komorze i prawym przedsionku serca, a także w całym krążeniu płucnym.

W trakcie badania dodatkowo wykonuje się pomiar objętości krwi przepływającej przez układ krążenia, a także wysycenie krwi w tętnicach tlenem, co przyczynia się nie tylko do potwierdzenia diagnozy PH, ale także do oceny stadium jej zaawansowania. PH stwierdza się, gdy średnia wartość ciśnienia w spoczynku (ang. *mean pulmonary arterial pressure*, mPAP), mierzona podczas cewnikowania prawej komory serca, jest wyższa lub równa 25 mmHg.

Kolejne badania, pozwalające zdiagnozować PH i zaklasyfikować pacjenta do jednej z pięciu grup PH to radiogram klatki piersiowej (RTG), elektrokardiografia (EKG) oraz echokardiografia (ECHO).

Na podstawie RTG można zaobserwować zmiany w układzie krwionośnym towarzyszące omawianej chorobie, do których zalicza się m.in.: poszerzenie pnia i głównych gałęzi tętnic płucnych oraz – w zaawansowanych przypadkach – powiększenie prawej komory i prawego przedsionka serca. W przypadku nadciśnienia płucnego związanego z niewydolnością lewego serca w badaniu RTG obserwuje się dodatkowo cechy zastojów w krążeniu płucnym, a w przypadku PH związanego z chorobami układu oddechowego – cechy choroby śródmiąższowej lub rozedmy płuc. Warto dodać, iż prawidłowy obraz RTG nie wyklucza istnienia wczesnej fazy PH [14].

Badanie EKG może uwidocznic cechy przeciążenia i powiększenie prawej komory oraz prawego przedsionka serca, a także zaburzenia przewodzenia i rytmu serca; niestety najczęściej z ww. symptomami mamy do czynienia dopiero w zaawansowanej postaci choroby. Prawidłowy wynik EKG nie świadczy więc o braku wczesnego PH.

Echokardiografia pozwala ocenić budowę i funkcję serca, a także ustalić przyczynę nadciśnienia płucnego i monitorować jego przebieg. Echo serca umożliwi rozpoznanie choroby u pacjentów z grupy 2, czyli osób, u których wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej wynika z choroby lewego serca, oraz u chorych z grupy 1, u których PH spowodowane jest wrodzoną wadą serca [12].

Do kolejnych badań diagnostycznych można zaliczyć scyntyografię perfuzyjną płuc, arteriografię tętnic płucnych i tomografię komputerową klatki piersiowej, które umożliwiają diagnozę pacjentów z przewlekłym nadciśnieniem płucnym zatorowo-zakrzepowym, a także 6 minutowy test marszu, który jest ważnym parametrem oceny wydolności wysiłkowej. Dodatkową pomocą jest szereg badań laboratoryjnych, które nie służą bezpośrednio rozpoznaniu choroby, ale stanowią pomoc w określeniu etiologii PH; zaliczyć tu można między innymi: morfologię krwi, badania czynności tarczycy, wątroby i nerek, a także gazometrię krwi tętnicznej, stężenie peptydu natriuretycznego typu B (ang.

Tabela 2. Klasyfikacja czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) opracowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA).

Klasa	Objawy	Ograniczenia wysiłku fizycznego
I	brak	brak
II	brak w spoczynku, niewielka duszność i zmęczenie przy dużym wysiłku	niewielkie ograniczenia
III	duszności, zmęczenie i kołatanie serca przy codziennych czynnościach (spacer, ubieranie się)	znaczne ograniczenia
IV	silne objawy niewydolności krążenia występujące nawet w spoczynku	niemożność wykonywania jakiegokolwiek wysiłku fizycznego

B-type natriuretic peptide, syn. *brain natriuretic peptide*, BNP) lub jego prohormonu – N-końcowego peptydu natriuretycznego (ang. *N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide*, syn. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP). Pozostałymi parametrami przydatnymi w diagnozie lub/i ocenie przyczyn PH są: miano przeciwciał przeciwko wirusowi HIV oraz przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *anti-nuclear antibodies*, ANA), czy spirometria i pletyzmografia [13,15].

5. Leczenie farmakologiczne

Celem leczenia farmakologicznego PH jest zapobieganie wystąpieniu lub zmniejszenie już występujących objawów chorobowych, a także zahamowanie progresji choroby. Najważniejszy cel farmakoterapii to zmniejszenie objawów prawokomorowej niewydolności serca i zatrzymanie postępującej przebudowy naczyń płucnych. W terapii PH nie stosuje się jednego schematu postępowania. Oprócz leczenia objawowego i celowanego należy też wprowadzić zmiany w życiu pacjenta obejmujące jego dietę i aktywność fizyczną.

Do najważniejszych grup leków stosowanych w terapii PH zalicza się: leki przeciwzakrzepowe, inhibitory fosfodiesterazy 5, antagoniści wapnia, prostanoidy, antagoniści receptorów endoteliny. Oprócz tego często stosuje się tlenoterapię i - w zależności od zaawansowania choroby – leczenie operacyjne. Warto wspomnieć, iż w zależności od przynależności do konkretnej grupy w klasyfikacji PH, pacjenci poddawani są różnym schematom leczenia. Niestety jedynie pacjenci z CTEPH (grupa 4), przy właściwej diagnozie i odpowiedniej terapii mogą liczyć na pełne wyleczenie.

W terapii nadciśnienia płucnego ważną rolę odgrywa leczenie skojarzone. Leczenie PH rozpoczyna się zazwyczaj od jednego leku (tzw. terapia *up-front*), a po kilku tygodniach lub miesiącach pacjenci podlegają szczegółowym badaniom, które mają na celu sprawdzić czy osiągnięte zostały cele terapeutyczne (np.: brak omdleń, brak wodobrzusza, dystans powyżej 440 m w 6-minutowym teście marszu). Jeśli to nie następuje, wówczas do terapii włączane są kolejne preparaty, co może znacząco zahamować postęp choroby (tzw. leczenie sekwencyjne) [12,16].

5.1. Terapia tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1)

Według wytycznych z Piątego Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego pacjenci z PAH powinni wykazywać aktywność fizyczną w rozsądnych granicach, tak aby nie prowadziła ona do nasilenia objawów choroby. Zdecydowanie odradzany jest wysiłek izometryczny, czyli taki, który najbardziej obciąża serce (np. podnoszenie ciężarów, praca fizyczna itp.). Ważnym punktem terapii jest włączenie rehabilitacji, a często stosowanym zabiegiem jest również tlenoterapia. Wśród leków stosowanych w leczeniu PAH wyróżnić można kilka grup, są to m.in. leki działające na tętniczki płucne, a wśród nich: antagoniści receptora endoteliny (ang. *endothelin receptors antagonists*, ERA), prostanoidy oraz tzw. modulatory szlaku cGMP, w tym inhibitory fosfodiesterazy typu 5. Leczenie uzupełniające opiera się niekiedy na blokerach kanałów wapniowych oraz inhibitorach kinazy tyrozynowej [16].

W przypadku braku odpowiedzi pacjentów na leczenie farmakologiczne konieczne może być leczenie operacyjne, które polega na obustronnej transplantacji płuc lub jednoczesnej transplantacji serca i płuc. Ze względu na rozwój terapii specyficznej dla PAH transplantacje są obecnie coraz rzadziej wykonywane.

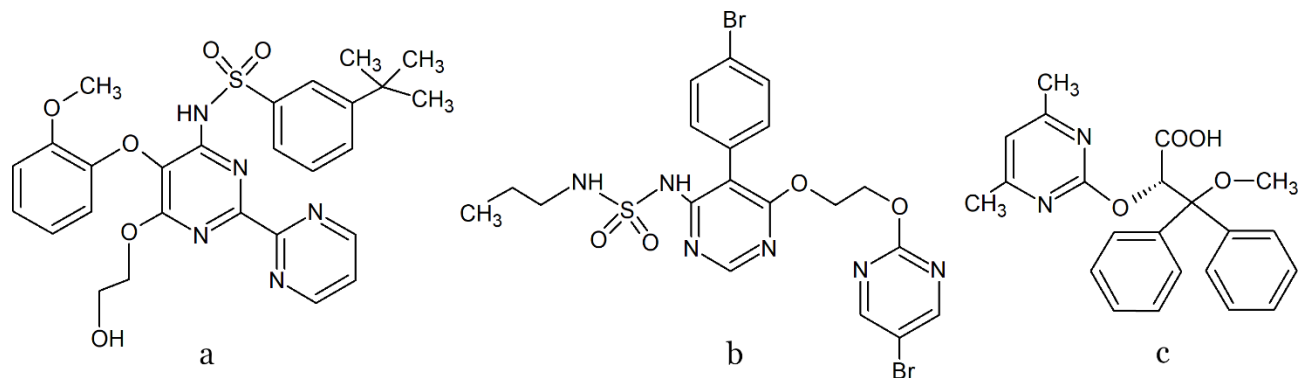
5.1.1. Antagoniści receptora endoteliny

Endotelina jest białkiem zewężającym naczynia, wydzielanym przez komórki śródbłonna naczyń krwionośnych. Działanie wazokonstrykcyjne endoteliny odbywa się poprzez jej wiązanie ze specyficznymi receptorami endotelinowymi typu A i B (ang. *endothelin receptor type-A*, ET_A; *endothelin receptor type-B*, ET_B). W warunkach fizjologicznych omawiane białko pełni funkcję antagonistyczną w stosunku do substancji rozszerzających naczynia krwionośne, takich jak tlenek azotu (II) oraz prostacyklina, a jej odpowiednie stężenie jest niezbędne do utrzymania obwodowego oporu naczyniowego, a tym samym odpowiedniego ciśnienia krwi. U chorych z PAH mamy do czynienia ze zwiększoną produkcją endoteliny (i innych czynników zewężających naczynia, jak np. tromboksan A₂), a zmniejszonym wydzielaniem substancji wazodylatacyjnych, takich jak wspomniany wcześniej tlenek azotu(II) i prostacyklina. Nadmiar endoteliny powoduje przewlekły skurcz naczyń krwionośnych oraz nadmierne namnażanie komórek śródbłonna naczyń krwionośnych (działanie mitogenne), co skutkuje remodelingiem w ich obrębie. Niekorzystne zjawisko przebudowy naczyń krwionośnych polega na pogrubieniu ich ściany, zewężeniu przekroju, zmniejszeniu elastyczności i wrażliwości na czynniki rozkurczające. Zmniejszona średnica naczyń krwionośnych powoduje nie tylko wzrost ciśnienia krwi, ale również ułatwia tworzenie się skrzepów w ich obrębie [13]. U chorych z PAH opisany mechanizm odpowiada za wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej i nadmierne obciążenie prawej komory serca.

Działanie antagonistów endoteliny opiera się na niespecyficznym blokowaniu obu izoform receptora endotelinowego lub specyficznym działaniu antagonistycznym w stosunku do izoformy A. Obie izoformy receptora występują na powierzchni śródbłonna naczyń, przy czym pobudzenie receptorów typu A powoduje skurcz, przebudowę i pogrubienie ściany naczyń, natomiast aktywacja receptorów typu B w śródbłonnku prowadzi do uwalniania substancji antyproliferacyjnych i czynników rozszerzających naczynia, takich jak tlenek azotu(II) i prostacyklina. Niestety receptory typu B obecne są także na komórkach mięśni gładkich naczyń i pobudzanie tych ostatnich daje taki sam efekt, jak pobudzenie receptorów typu A, a więc skurcz naczyń. Z tego względu skuteczność zarówno wybiórczych, jak i niewybiórczych antagonistów receptora endoteliny jest podobna. Do niewybiórczych antagonistów receptorów endoteliny zaliczamy bosentan i macitentan, natomiast do selektywnych antagonistów receptora endotelinowego A – ambrisentan (ryc. 1). W tabeli 3 przedstawiono porównanie właściwości farmakokinetycznych wspomnianych leków.

5.1.2. Modulatory szlaku cGMP

Cyklaza guanylanowa jest enzymem należącym do grupy liaz. W komórce odpowiada za syntezę cyklicznego guanyzyno-3',5'-monofosforanu (cGMP). Istnieją dwie formy omawianego enzymu: umiejscowiona w błonie komórkowej tzw. błonowa cyklaza guanylowa (ang. *membrane guanylyl cyclase*, mGC), która ulega aktywacji pod wpływem hormonów peptydowych, oraz rozpuszczalna cytozolowa cyklaza guanylowa (ang. *soluble guanylyl cyclase*, sGC), która aktywowana jest przez tlenek azotu(II). Przyłączenie tlenu azotu(II) do rozpuszczalnej cyklazy guanylowej prowadzi do



Ryc. 1. Antagonisty receptora endotheliny: (a) bosentan (selektywny antagonist ET_A), (b) macitentan i (c) ambrisentan (nieselektywne blokery ET_A i ET_B).

Tabela 3. Porównanie właściwości farmakokinetycznych substancji leczniczych z grupy antagonistów receptora endotheliny.

Nazwa leku	Droga podania	Biologiczny okres półtrwania	Wskazania	Działania niepożądane
Bosentan	doustnie	5,4 h	pacjenci III klasy NYHA (wykazano też poprawę u pacjentów II klasy)	wzrost aktywności enzymów wątrobowych, bóle głowy, obrzęki, niedokrwistość
Macitentan	doustnie	16 h	pacjenci II i III klasy NYHA	zapalenie błon śluzowych nosa i gardła, zapalenie oskrzeli, niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, ból głowy, obrzęk, zatrzymanie płynów
Ambrisentan	doustnie	15 h	pacjenci II i III klasy NYHA	obrzęki kończyn dolnych, przekrwienie błony śluzowej nosa

wzrostu stężenia cGMP i aktywacji kinazy cGMP. Na skutek działania kinazy cGMP zmniejsza się wewnątrzkomórkowe stężenie jonów Ca²⁺, co prowadzi do rozszerzenia mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wśród leków stosowanych jako modulatory szlaku cGMP wyróżniamy riociguat, vericiguat i inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (ang. *phosphodiesterase-5 inhibitors*, PDEi-5). Wymienione leki nie mogą być stosowane razem.

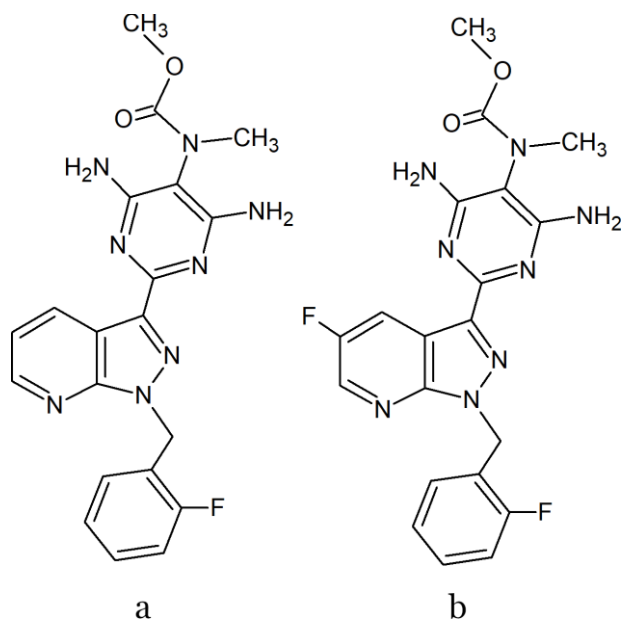
Riociguat jest lekiem (ryc. 2), stymulującym rozpuszczalną frakcję cyklazy guanylowej, w dwojaki sposób: z jednej strony uwrażliwia sGC na endogenny tlenek azotu(II) poprzez stabilizację wiązania tlenek azotu(II)-sGC, z drugiej zaś – pobudza również sGC bezpośrednio, niezależnie od tlenku azotu(II). Obydwa mechanizmy prowadzą do zwiększenia stężenia cGMP, co prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych [1,17].

Vericiguat jest nową pochodną riociguatu (ryc. 2). Obecnie lek ten znajduje się w fazie badań klinicznych.

Kolejną grupą leków stosowaną w PAH, wpływającą na szlak cGMP, są PDEi-5. Mechanizm omawianej grupy leków polega na blokowaniu enzymu, który odpowiada za rozkład cyklazy guanylowej w tkance płucnej. Wzrost stężenia cyklazy guanylowej w płucach skutkuje wzmocnieniem i wydłużeniem działania tlenku azotu(II), co w konsekwencji powoduje rozkurcz mięśni gładkich naczyń płucnych. Ponieważ ilość fosfodiesterazy-5 jest szczególnie duża w ciałach jamistych i tkance płucnej, rozszerzenie naczyń jest względnie selektywne w tych tkankach. Do inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 stosowanych w PAH zalicza się: sildenafil i tadalafil (ryc. 3).

Sildenafil jest silnym, aktywnym, selektywnym PDEi-5. Efektem jego działania jest wzrost ilości cGMP, co prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, a także wzrost działania cAMP (cykliczny adenozyno-3',5'-monofosforan) oraz spadek proliferacji komórek mięśni gładkich tkanki płucnej [18]. Sildenafil stosowany jest doustnie, w dawce 20 mg,

trzy razy dziennie i może być łączony z podawanym wzięciem tlenkiem azotu(II), analogami prostacyklin lub bosentanem [19]. Sildenafil wykazuje też niewielkie (około 10 razy mniejsze) powinowactwo do fosfodiesterazy typu 6 (ang. *phosphodiesterase-6*, PDE-6), która występuje w siatkówce. Efektem blokowania tej formy izoenzymu jest widzenie z niebieskawą poświatą, które trwa w zależności od przyjętej przez pacjenta dawki 1-2h [20].

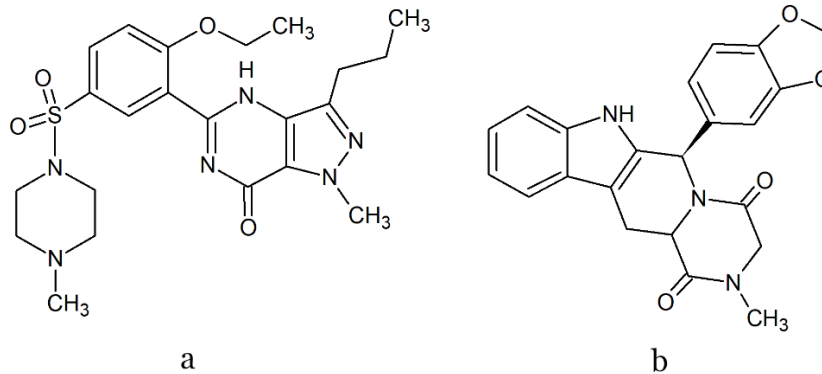


Ryc. 2. Modulatory szlaku cGMP: (a) riociguat, (b) vericiguat.

Tadalafil jest – podobnie jak sildenafil – podawanym doustnie, selektywnym PDEi-5. Mechanizm działania omawianego leku polega na rozkurczu mięśni gładkich naczyń płucnych poprzez wzrost ilości cGMP i aktywności cAMP, a

także na hamowaniu proliferacji w obrębie komórek tkanki płucnej. Podawany jest w dawce 40 mg, raz dziennie.

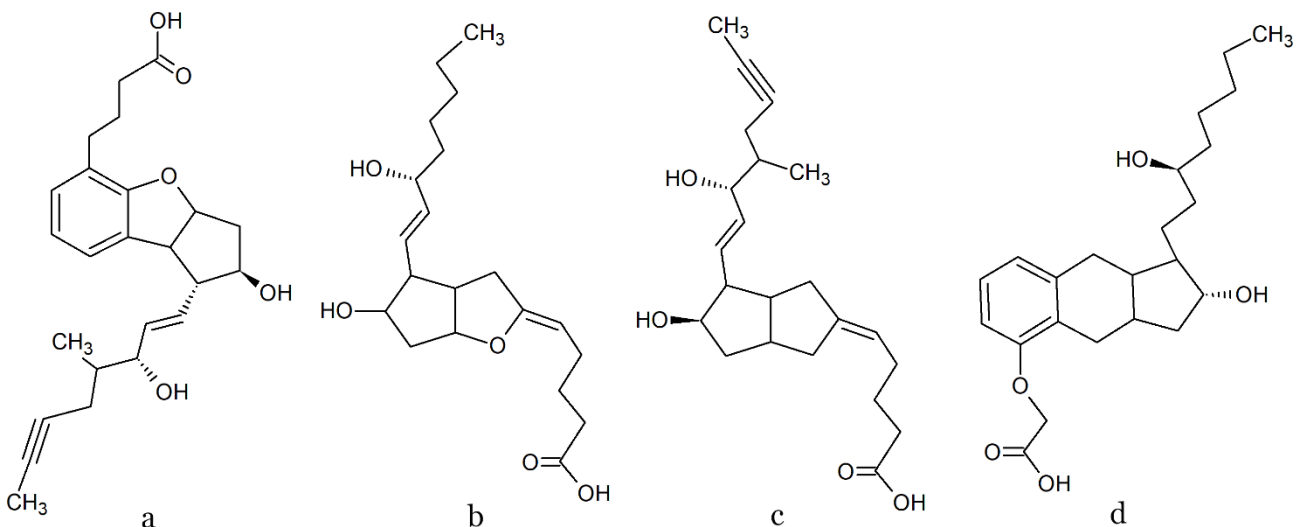
Oprócz wspomnianych wyżej różnic, preparaty te wykazują różnice w metabolizmie. Sildenafil metabolizowany jest poprzez izoenzymy wątrobowe CYP3A4 (główna droga) i CYP2C9 do 16 metabolitów, z których główny wykazuje aktywność farmakologiczną i powinowactwo do PDE-5 (około 50% aktywności sildenafilu). Tadalafil zaś metabolizowany jest przy udziale izoenzymu CYP3A4 głównie do katecholu, który w stężeniach obserwowanych w organizmie nie wykazuje aktywności farmakologicznej i powinowactwa do fosfodiesteraz [21,22].



Ryc. 3. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5: (a) sildenafil i (b) tadalafil.

Tabela 4. Porównanie właściwości farmakokinetycznych i terapeutycznych prostanoidów.

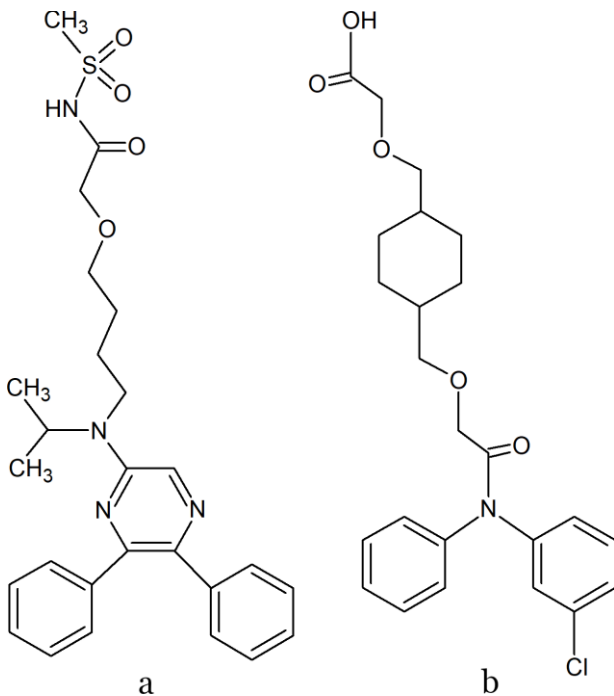
Nazwa leku	Droga podania	Biologiczny okres półtrwania	Wpływ na wartości hemodynamiczne/wydolność fizyczną	Działania niepożądane
Beraprost	doustnie	0,9-1,1 h	brak/poprawa (pacjenci z II i III klasą NYHA)	ból głowy, ból szczęki, nudności
Epoprostenol	dożylnie	3-5 min	poprawa/poprawa	nudności, ból szczęki, anoreksja, zakażenie miejsca wkłucia, odma opłucnowa, sepsa
Iloprost	dożylnie, doustnie, wziewnie	20-30 min	poprawa/poprawa	zaczernienie, ból szczęki
Treoprostinil	doustnie, dożylnie, podskórnice	10-60 min	poprawa/poprawa	ból w miejscu wkłucia



Ryc. 4. Prostanoidy: (a) beraprost, (b) poprostenol, (c) iloprost, (d) treoprostinil.

Obiecujące wyniki w terapii PH zaobserwowano również w przypadku zastosowania agonistów receptora prostacyklin, do których zalicza się przyjmowany doustnie seleksypag oraz będący obecnie po II fazie badań klinicznych - ralinepag.

Seleksypag jest pierwszym nieprostanoidowym, selektywnym, działającym wybiórczo agonistą receptora prostacyklin, który został zsyntetyzowany w 2007 roku (ryc. 5a). Po podaniu doustnym ulega szybkiej hydrolizie do metabolitu o większej aktywności [25].



Ryc. 5. Antagonisty receptora prostacyklin - seleksypag (a) i ralinepag (b).

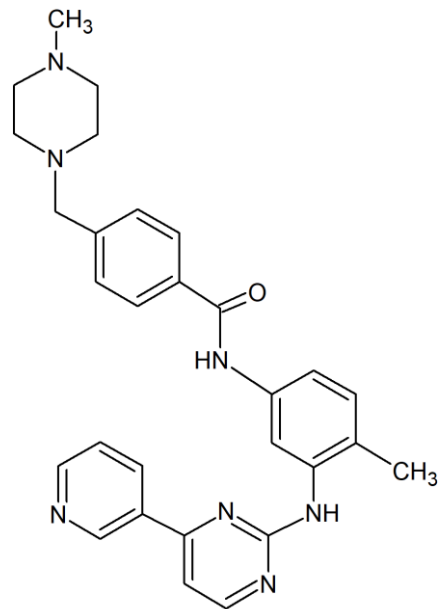
Ralinepag w porównaniu do seleksypagu charakteryzuje się znacznie dłuższym okresem półtrwania (24h), ponadto badania *in vitro* wskazują, że w większym stopniu niż seleksypag zwiększa śródkomórkowe stężenie cyklicznego monofosforanu adenozyliny (cAMP) [26].

W celu uzyskania lepszych rezultatów w przypadku leczenia prostacyklinami często stosuje się terapię skojarzoną z lekiem o innym mechanizmie działania [1,27].

5.1.4. Inhibitory kinazy tyrozynowej

Wśród procesów towarzyszących PH występuje migracja i proliferacja w obrębie komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych w płucach, na skutek których dochodzi do remodelingu ściany naczyń. U podłoża obserwowanych zmian leży, m.in. aktywacja kaskady kinaz. Z tego względu postanowiono zbadać wpływ inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitors*) na rozwój PH. Pierwszym lekiem z tej grupy, który charakteryzował się korzystnym działaniem popartym badaniami eksperymentalnymi na modelach PH był imatynib (ryc. 6). Wspomniana substancja ma działanie antyproliferacyjne poprzez blokowanie kinazy tyrozynowej BCR-ABL (ang. *break point cluster region protein-Abelson murine leukemia viral oncogene homolog-1*). Wykazuje on również działanie hamujące na receptory czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (ang. *platelet-derived growth factor receptors*, PDGFR) oraz receptory dla kinaz tyrozynowych (ang. *tyrosine kinase receptors*, c-KIT).

Badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazują, iż wspomniane receptory odgrywają znaczącą rolę w proliferacji komórek mięśni gładkich oraz ich hiperplazji, a ich nadmierna ekspresja może się przyczyniać do zwężenia lub niedrożności naczyń krwionośnych w obrębie płuc. Doniesienia na temat korzystnego działania omawianego preparatu są niejednoznaczne. Powoduje on bowiem pozytywne efekty hemodynamiczne oraz wysiłkowe, ale nie poprawia stanu pacjenta i może powodować poważne powikłania, takie jak krwaki podtwardówkowy [28].



Ryc. 6. Imatynib.

Badano również inne inhibitory multikinazowe, m.in. so-rafenib i sunitynib, jednak ze względu na poważne działanie niepożądane, takie jak kardiotoxyczność i zmniejszenie pojemności minutowej, nie znalazły do tej pory zastosowania w leczeniu PH [29].

5.2. Terapia nadciśnienia płucnego spowodowanego chorobą lewej części serca (grupa 2)

W przypadku leczenia PH-LHD najważniejszym zadaniem jest poprawa stanu zdrowia pacjenta poprzez skuteczne leczenie choroby podstawowej, czyli dysfunkcji lewego serca. Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest precyzyjne określenie zaawansowania choroby. W tym celu stosuje się metody inwazyjne, takie jak np.: terapia resynchronizująca polegająca na wprowadzeniu do serca elektrod stymulujących pracę mięśnia sercowego (ang. *cardiac resynchronization therapy*, CRT), a także leczenie farmakologiczne środkami rozszerzającymi naczynia krwionośne, takimi jak hydralazyna i azotany, oraz diuretykami [30].

Brakuje wystarczających dowodów naukowych na temat skuteczności farmakoterapii stosowanej w leczeniu opisanego w rozdziale 4.1. PAH wobec pacjentów z PH-LHD. Co więcej udowodniono, iż niektóre ze stosowanych w PAH leków mogą wywierać niekorzystny efekt w przypadku pacjentów z PH-LHD; np. w przypadku stosowania bosentanu (antagonista endoteliny) i epoprestenolu (prostanoid) badania szybko zakończono ze względu na wywoływanie retencji płynów u pacjentów z PH-LHD i zmniejszone przeżycie chorych z tej grupy. Podobnie było z inhibitorami fosfodiesterazy 5;

w przypadku podawania sildenafilu wyniki badań były znacząco gorsze u grupy badanej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [6].

Obecnie trwają badania nad zastosowaniem macitentanu (antagonista endoteliny) i vericiguatu (stymulator cykazy gaunylanowej) w terapii PH-LHD [6,7].

5.3. Terapia nadciśnienia płucnego w chorobach płuc i/lub hipoksji (grupa 3)

W nadciśnieniu płucnym będącym efektem przewlekłej choroby płuc lub hipoksji podstawą terapii – podobnie jak w przypadku PH-LHD – jest leczenie choroby podstawowej. Wykazano, że długotrwałe leczenie tlenem poprawia jakość i długość życia pacjentów z PH towarzyszącym POChP. Warto zauważyć, iż leki rozszerzające naczynia krwionośne, stosowane do leczenia PAH, w tym przypadku mogą pogorszyć wymianę gazową poprzez zakłócanie hipoksyicznego skurczu naczyń i zmianę przepływu krwi w obrębie płuca. Natomiast leki stosowane wziewnie, takie jak iloprost czy tlenek azotu(II), które cechuje selektywna akumulacja w lepiej wentylowanych obszarach płuc, mogą być alternatywą ratującą życie w przypadku pacjentów z PH towarzyszącym przewlekłym chorobom płuc.

Pacjenci, u których chorobą podstawową jest zwłóknienie płuc, zazwyczaj dobrze tolerują antagonistów receptorów endoteliny, np. bosentan. Niestety badania nie wykazały, żeby wpływał on korzystnie na zahamowanie progresji choroby podstawowej czy zmniejszenie śmiertelności wśród pacjentów tej grupy. W przypadku ambrisentanu zaobserwowano nawet zwiększoną śmiertelność z powodu pogarszającej się choroby podstawowej [6].

W badaniach dotyczących sildenafilu nie zaobserwowano bezpośredniej poprawy stanu zdrowia pacjentów z PH spowodowanym chorobami układu oddechowego, zaobserwowano jedynie korzyści drugorzędne, takie jak zmiany w natlenieniu i zmniejszenie stopnia duszności [6]. Natomiast w przypadku riociguatu, u pacjentów cierpiących na PH z towarzyszącym zwłóknieniem płuc zaobserwowano poprawę wartości pojemności minutowej serca i płucnego oporu naczyniowego, jednak mPAP pozostał na tym samym poziomie, więc prowadzone są dalsze badania mające na celu ocenę działania tego leku [9].

5.4. Terapia przewlekłego nadciśnienia płucnego zatowo-zakrzepowego (grupa 4)

Do niedawna podstawę terapii CTEPH stanowiło leczenie choroby podstawowej, opierające się głównie na podawaniu leków przeciwzakrzepowych m.in. warfaryny. Obecnie podstawowym lekiem w terapii celowanej CTEPH jest riociguat, którego skuteczność w omawianym rodzaju nadciśnienia płucnego potwierdziły badania kliniczne (CHEST-1, CHEST-2) [31,32].

Warto zaznaczyć, iż pacjenci z grupy 4 mają szansę na całkowite wyleczenie przy zastosowaniu tromboendarterektomii płucnej (ang. *pulmonary thromboendarterectomy*, PTE), polegającej na chirurgicznym usunięciu skrzepu wraz z błoną wewnętrzną tętnic płucnych [33]. Ponadto coraz częstszym rozwiązaniem staje się angioplastyka tętnic płucnych. Jest to terapia alternatywna dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do PTE.

Znaczącą poprawę parametrów hemodynamicznych i wydolności wysiłkowej zaobserwowano przy stosowaniu leków, takich jak riociguat, dla którego ta jednostka chorobowa jest jednym z zarejestrowanych wskazań. Obiecujące

wyniki zaobserwowano również dla bosentanu. Natomiast badania dotyczące sildenafilu były niejednoznaczne.

5.5. Leczenie objawowe

Poza leczeniem przyczynowym zarówno chorób podstawowych powodujących PH, jak i samego PH, bardzo ważne jest leczenie objawowe, które podnosi jakość życia pacjentów. Jednym z głównych jego celów jest zmniejszanie objawów niewydolności lewokomorowej, takich jak obrzęki kończyn dolnych, powiększenie wątroby i śledziony czy wodobrzusze, a do często stosowanych leków zalicza się leki moczopędne. Ich działanie ma na celu usuwanie nadmiaru zgromadzonego w organizmie płynu. Diuretykami stosowanym u pacjentów z PH są najczęściej furosemid, hydrochlorotiazyd i spironolakton. Przy ich stosowaniu ważna jest kontrola poziomu potasu w organizmie, gdyż mogą powodować zarówno hipo-, jak i hiperkaliemię.

6. Podsumowanie

PH jest rzadką, ale poważną i często zagrażającą życiu pacjenta, jednostką chorobową. Główną przyczyną takiego stanu rzeczy jest niespecyficzność pierwszych objawów chorobowych oraz brak swoistej, nieinwazyjnej metody diagnostycznej pozwalającej na identyfikację stanu chorobowego. Rozwój świadomości społecznej i farmakologii sprawiają, iż PH jest coraz wcześniej diagnozowane i coraz skuteczniej leczone. Odpowiednie rozpoznanie schorzenia i szybkie wprowadzenie leczenia pozwala nie tylko zredukować objawy, ale również znacznie wydłużyć życie pacjentów. Główny kierunek rozwoju farmakoterapii koncentruje się w tym przypadku na analogach prostacyklin, antagonistach receptora endoteliny, modulatorach szlaku cGMP oraz inhibitorach kinaz tyrozynowych. Ze względu na postęp w dziedzinie terapii, PH – z choroby, która jeszcze trzydzieści lat temu była wyrokiem śmierci – stało się obecnie schorzeniem przewlekłym.

7. Wykaz skrótów

PH	ang. <i>pulmonary hypertension</i> , nadciśnienie płucne
PC	ang. <i>pulmonary circulation</i> , krwiobieg płucny
RV	ang. <i>right ventricle</i> , prawa komora serca
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PAH	ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> , tętnicze nadciśnienie płucne
BMPR2	ang. <i>bone morphogenetic protein receptor type-2</i> , morfogenowy receptor białkowy kości typu 2
TGFB	ang. <i>transforming growth factor B</i> , transformujący czynnik wzrostu B
ALK	ang. <i>activin receptor-like kinase</i> , kinaza receptorowa aktywiny
ENG	ang. <i>endoglin</i> , endoglina
CML	ang. <i>chronic myeloid leukemia</i> , przewlekłe zaburzenia mieloproliferacyjne
IPF	ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> , idiopatyczne włóknienie płuc
CPFE	ang. <i>combined pulmonary fibrosis and emphysema</i> , rozedma połączona z idiopatycznym włóknieniem płuc
mPAP	ang. <i>mean pulmonary arterial pressure</i> , średnia wartość ciśnienia płucnego w spoczynku
BNP	ang. <i>B-type natriuretic peptide</i> , peptyd natriuretyczny typu B

NT-proBNP	ang. <i>N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide</i> , prohormon N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B	Hypertension Medications?. <i>Current Hypertension Report</i> , 2017, 19(86)
ERA	ang. <i>endothelin receptor antagonists</i> , antagonisty receptora endoteliny	12. Kopeć G., Podolec P., <i>Poradnik dla Pacjentów Tętnicze Nadciśnienie Płucne. Diagnostyka i leczenie</i> , 2016, wyd. I, Warszawa 2016.
PDGFR	ang. <i>platelet-derived growth factor receptors</i> , receptory czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego	13. Wieteska M., <i>Wszystko o Tętnicznym Nadciśnieniu Płucnym Informator dla Pacjentów</i> , wyd. III, Warszawa 2015.
c-KIT	ang. <i>tyrosine kinase receptors</i> , receptory dla kinazy tyrozynowych	14. Galiè N., Humbert M. et al., Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku, <i>Kardiologia Polska</i> , 2015, 73, 1127-1206.
PH-LHD	ang. <i>pulmonary hypertension in left heart disease</i> , nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca	15. Oki Y., Kaneko M. et al., Usefulness of the 6-minute walk test as a screening test for pulmonary arterial enlargement in COPD, <i>International Journal of COPD</i> , 2016, 11, 2869-2875.
CTEPH	ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> , przewlekłe nadciśnienie płucne zatorowo-zakrzepowe	16. Jasińska-Stroschein M., Orszulak-Michalak D., Nowe strategie w farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego, <i>Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej</i> , 2017, 71, 577-588.
cGMP	cykliczny guanozyl-3',5'-monofosforan	17. Greenberg B., Novel Therapies for Heart Failure - Where do They Stand?, <i>Circulation Journal</i> , 2016, 80, 1882-1891.
mGC	ang. <i>membrane guanylyl cyclase</i> , błonowa cyklaza guanylowa	18. Tantini B., Manes A. et al., Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells, <i>Basic Research in Cardiology</i> , 2005, 100(2), 131-138.
sGC	ang. <i>soluble guanylyl cyclase</i> , rozpuszczalna cytozolemowa cyklaza guanylowa	19. Grady D., Weiss M. et al., Medication and patient factors associated with adherence to pulmonary hypertension targeted therapies, <i>Pulmonary Circulation</i> , 2011, 8(1), 1-9.
PDEi-5	ang. <i>phosphodiesterase-5 inhibitors</i> , inhibitory fosfodiesterazy typu 5	20. Mittra R., Mieler W., Chapter 89 - Drug Toxicity of the Posterior Segment, <i>Retina (Fifth Edition)</i> , 2013, 2, 1532-1554.
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitors</i> , inhibitory kinazy tyrozynowej	21. Hyland R., Roe E. G. H. et al., Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-demethylation of sildenafil, <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> , 2001, 51(3), 239-248.

8. Bibliografia

- Bhogal S., Mukherjee D. et al., Current Trends and Future Perspectives in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension, *Current Problems in Cardiology*, 2018, 43(5), 191-216.
- Hoepfer M., Marius M. et al., Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62(25), 42-50.
- Galiè N., Simonneau G., The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62(25), 1-3.
- Simonneau G., Robbins I. et al., Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62(25), 34-41.
- Barst R., Rubin L., *Pulmonary Hypertension*, w Fuster V., Walsh R., Harrington R., eds. *Hurst's The Heart*, New York, 2011.
- Bhogal S., Mukherjee D. et al., Current Trends and Future Perspectives in the Treatment of Pulmonary Hypertension: WHO Group II-V, *Current Problems in Cardiology*, 2018, 43(5), 217-231.
- Vachiéry J.-L., Yochai A. et al., Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62(25), 100-108.
- Seeger W., Yochai A. et al., Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62(25), 109-105.
- Wrobel J., Thompson B. et al., Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: A pathophysiologic review, *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2012, 31(6), 557-564.
- Payares-Jardim C., Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, *Revista Colombiana de Cardiología*, 2017, 24(1), 48-54.
- Weatherald, J., Savale, L. & Humbert, M. Medical Management of Pulmonary Hypertension with Unclear and/or Multifactorial Mechanisms (Group 5): Is There a Role for Pulmonary Arterial Hypertension Medications?, *Current Hypertension Report*, 2017, 19(86)
- Kopeć G., Podolec P., *Poradnik dla Pacjentów Tętnicze Nadciśnienie Płucne. Diagnostyka i leczenie*, 2016, wyd. I, Warszawa 2016.
- Wieteska M., *Wszystko o Tętnicznym Nadciśnieniu Płucnym Informator dla Pacjentów*, wyd. III, Warszawa 2015.
- Galiè N., Humbert M. et al., Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku, *Kardiologia Polska*, 2015, 73, 1127-1206.
- Oki Y., Kaneko M. et al., Usefulness of the 6-minute walk test as a screening test for pulmonary arterial enlargement in COPD, *International Journal of COPD*, 2016, 11, 2869-2875.
- Jasińska-Stroschein M., Orszulak-Michalak D., Nowe strategie w farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2017, 71, 577-588.
- Greenberg B., Novel Therapies for Heart Failure - Where do They Stand?, *Circulation Journal*, 2016, 80, 1882-1891.
- Tantini B., Manes A. et al., Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells, *Basic Research in Cardiology*, 2005, 100(2), 131-138.
- Grady D., Weiss M. et al., Medication and patient factors associated with adherence to pulmonary hypertension targeted therapies, *Pulmonary Circulation*, 2011, 8(1), 1-9.
- Mittra R., Mieler W., Chapter 89 - Drug Toxicity of the Posterior Segment, *Retina (Fifth Edition)*, 2013, 2, 1532-1554.
- Hyland R., Roe E. G. H. et al., Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-demethylation of sildenafil, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2001, 51(3), 239-248.
- Forgue S. T., Patterson B. E. et al., Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2006, 61(3), 280-288.
- Hoette S., Jardim C., de Souza R., Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update, *Journal Brasileiro Pneumologia*, 2010, 36, 795-811.
- Mubarak K., A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension, *Respiratory Medicine*, 2010, 104(1), 9-21.
- Hardin E. A., Chin K. M., Selexipag in the treatment of pulmonary arterial hypertension: design, development, and therapy, *Drug Design, Development and Therapy*, 2016, 10, 3747-3754.
- Torres F., Farber H. et al., Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy: results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial, *European Respiratory Journal*, 2019, 54(4), 1-11.
- Galiè N., Corris P. et al., Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62(25), 60-72.
- Hoepfer M.M., Barst R.J. et al., Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study, *Circulation*, 2013, 127, 1128-1138.
- Gomberg-Maitland M., Bull T.M., et al., New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62(25), D82-D91.
- Vachiéry J.-L., Yochai A. et al., Pulmonary hypertension due to left heart disease, *Journal*
- Ghofrani H.A., D'Armini A.M. et al., CHEST-1 Study Group Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(4), 319-329
- Simonneau G., D'Armini A.M. et al., Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2), *European Respiratory Journal*, 2015, 45(5), 1293-1302.
- Dertevelle P., Fadel E. et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *European Respiratory Journal*, 2004, 23, 637-648.