

Princípy modernej liečby pľúcnej artériovej hypertenzie

Luknár M, Lesný P, Varga I, Solík P, Kučerová D, Gonçalvesová E

Centrum pre pľúcnu artériovú hypertenziu, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Bratislava, Slovenská republika

Luknár M, Lesný P, Varga I, Solík P, Kucerová D, Gonçalvesová E. **Contemporary treatment of pulmonary arterial hypertension.** Cardiology Lett. 2012;21(3):192–200

Abstract. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare, devastating, and incurable disease. Pathological and pathophysiological changes include vasoconstriction, remodelling, proliferation, and thrombosis. They result in pressure overload and failure of the right ventricle. Recently, treatment options have been introduced that improve quality of life and survival of PAH patients. This review summarizes contemporary treatment options and therapeutic strategy in PAH.

PAH treatment is characterized by the lack of scientific evidence. Traditionally, it comprises supportive, conventional and specific treatment, and interventional/surgical approaches. Supportive and conventional treatment includes lifestyle changes, warfarin, diuretics, and other. Specific treatment is aimed directly at the basic pathogenetic mechanisms of PAH. It consists of calcium channel blockers, prostanoids, endothelin receptor antagonists, and phosphodiesterase type 5 inhibitors. All therapies approved for PAH have mainly accomplished the improvement of physical capacity, symptoms, and delay in the time to clinical worsening in short-term randomized studies and long-term non-randomized observations. A single randomized study and some metaanalyses and registry data indicate a positive influence on survival with modern drug treatment. Interventional and surgical options represent advanced approaches for highly selected patients. Treatment strategy is based on a consensus algorithm. A major role is played by periodic evaluation of treatment success using complex prognostic criteria.

PAH requires therapeutic management in a specialized centre having sufficient experience. Tab. 2, Fig. 2, Ref. 53, Online full text (Free PDF), www.cardiology.sk

Key words: pulmonary arterial hypertension – treatment – prostanoids – endothelin antagonists – phosphodiesterase type 5 inhibitors – lung transplantation

Luknár M, Lesný P, Varga I, Solík P, Kučerová D, Gonçalvesová E. **Princípy modernej liečby pľúcnej artériovej hypertenzie.** Cardiology Lett. 2012;21(3):192–200

Abstrakt. Pľúcna artériová hypertenzia (PAH) je zriedkavé závažné a nevyliciteľné ochorenie. Patologicko-anatomické a patofyziologické zmeny majú charakter vazokonstrikcie, remodelácie, proliferácie a trombózy. Spôsobujú tlakové preťaženie a zlyhávanie pravej komory srdca. V ostatnom čase sa objavili liečebné prostriedky, ktoré zlepšujú kvalitu a dĺžku života chorých s PAH. Prehľadový článok sumarizuje súčasné možnosti liečby a terapeutickú stratégiu pri PAH.

Liečba PAH je charakteristická nedostatkom poznatkov z vedeckých dôkazov. Tradične sa rozdeľuje na konvenčnú, špecifickú a intervenčnú/chirurgickú postupy. Súčasťou podpornej a konvenčnej liečby sú režimové opatrenia, warfarín, diuretiká a ďalšie lieky. Špecifická liečba je cieľená priamo na základné patogenetické mechanizmy PAH. Pozostáva z blokátorov kalciových kanálov, prostanoidov, antagonistov endotelínu a inhibítorov fosfodiesterázy typu 5. Všetky látky schválené na liečbu PAH dokázali v krátkodobých randomizovaných štúdiách, dlhodobých nerandomizovaných pozorovaniach a registroch zlepšiť prevažne toleranciu fyzickej záťaže, zmierniť symptómy a oddialiť čas po klinické zhoršenie. Ojedinelá randomizovaná štúdia a metaanalýzy poukazujú na priaznivé ovplyvnenie prežívania pacientov pomocou modernej liečby. Intervenčné a chirurgické spôsoby liečby predstavujú pokročilé postupy, vhodné pre vysoko selektovanú skupinu pacientov. Terapeutická stratégia sa riadi podľa konsenzuálneho algoritmu, v ktorom jednu z kľúčových úloh zohráva periodické hodnotenie úspešnosti liečby pomocou komplexných prognostických kritérií. PAH si vyžaduje terapeutický manažment v špecializovanom centre s dostatočnými skúsenosťami. Tab. 2, Obr. 2, Lit. 53, Online full text (Free PDF), www.cardiology.sk

Kľúčové slová: pľúcna artériová hypertenzia – liečba – prostanoidy – antagonisty endotelínu – inhibitory fosfodiesterázy 5 – transplantácia pľúc

Z Centra pre pľúcnu artériovú hypertenziu Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb a.s., v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 13. marca 2012; prijaté dňa 15. marca 2012

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Milan Luknár, Centrum pre pľúcnu artériovú hypertenziu, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Pod Krásnou Hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: luknar@nusch.sk

Pľúcne cievne riečisko pri normálnych podmienkach charakterizuje nízka rezistencia, vysoká kompliance a nízka impedancia (1). Pri pľúcnej artériovej hypertenzii (PAH) z nie celkom objasnených príčin nastáva vazokonstrikcia, remodelácia, proliferácia a trombóza predovšetkým v malých pľúcnych tepnách. Tieto zmeny spôsobia progresívne zvyšovanie pľúcnej vaskulárnej rezistencie a následne tlakové preťaženie a zlyhanie pravej komory srdca (2). Pravostranné srdcové zlyhávanie je najčastejšou príčinou smrti pacientov s PAH (3).

Neliečená PAH je ochorenie s malým priebehom. Medián prežívania pacientov, ktorí nedostávali cieľnú liečbu, predstavoval 2,8 roka (3). V období ostatných rokov sa do klinickej praxe zaviedli nové prostriedky medikamentózne liečby, ktoré zvyšujú kvalitu života pacientov, zlepšujú toleranciu telesnej záťaže a pravdepodobne život aj predlžujú (4).

Liečba PAH sa vzhľadom na malý počet pacientov a malý charakter ochorenia limitujúci dlhodobé kontrolované skúšanie neopiera o také rozsiahle a hlboké klinické skúšanie, na aké sme si zvykli z ostatných oblastí kardiovaskulárnej medicíny. K dispozícii je niekoľko krátkodobých randomizovaných klinických štúdií s relatívne malým počtom zaradených osôb. Chýbajú priame porovnania jednotlivých liekov. Preto si zachovávajú veľký význam názory odborníkov a liečba ostáva rezervovaná pre symptomatických pacientov.

Základný rámec liečby sumarizujú odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti, ktoré prevzala aj Slovenská kardiologická spoločnosť (5).

Nevyhnutnou podmienkou optimálnej liečby je presné stanovenie diagnózy, keďže liečebné možnosti sa pri jednotlivých typoch pľúcnej hypertenzie odlišujú a špecifická liečba zameraná na vyššie opísané patofyziologické mechanizmy je v súčasnosti oprávnená výhradne pri PAH. PAH sa podľa súčasných kritérií definuje ako stredný tlak v pľúcnici aspoň 25 mmHg a zároveň tlak v pľúcnych kapilárach v zaklínení, ktorý nepresahuje 15 mmHg pri normálnom alebo zníženom minútovom objeme. Zároveň sa musia vylúčiť iné, bežnejšie príčiny prekapilárnej pľúcnej hypertenzie, ako je tromboembolizmus alebo významné pľúcne ochorenie (**tabuľka 1**) (5).

Cieľom tohto stručného prehľadu je priblížiť súčasné terapeutické možnosti PAH s prihliadnutím na situáciu v Slovenskej republike.

Všeobecné opatrenia a konvenčná liečba

Všeobecné podporné opatrenia a tzv. konvenčná liečba sa zameriavajú na nešpecifické faktory, vrátane životného štýlu a symptómy PAH a pravostranného srdcového zlyhávania. Všeobecne sú vedecké dôkazy pre tieto opatrenia nedostatočné a praktické prístupy vychádzajú z názorov odborníkov a extrapolácií z iných stavov.

Tabuľka 1 Zjednodušená klinická klasifikácia pľúcnej hypertenzie (upravené podľa 5)

Table 1 Simplified clinical classification of pulmonary hypertension. (Modified according to 5).

Klinická klasifikácia pľúcnej hypertenzie (Dana Point, 2008) (Clinical classification of pulmonary hypertension)
1. Pľúcna artériová hypertenzia (Pulmonary arterial hypertension)
1.1. Idiopatická (Idiopathic)
1.2. Hereditárna (Heritable)
1.3. Indukovaná liekmi a toxínmi (Drugs and toxin induced)
1.4. Asociovaná s inými stavmi (Associated with other conditions)
1.4.1 ochorenia spojivového tkaniva (Connective tissue disease)
1.4.2 infekcia HIV (HIV infection)
1.4.3 portálna hypertenzia (Portal hypertension)
1.4.4 vrodená chyba srdca (Congenital heart disease)
1.4.5 schistozomiáza (Schistosomiasis)
1.4.6 chronická hemolytická anémia (Chronic haemolytic anaemia)
1.5 Perzistujúca pľúcna hypertenzia novorodencov (Persistent pulmonary hypertension of the newborn)
1 ¹ Pľúcna venookluzívna choroba alebo pľúcna kapilárna hemangiomatóza (Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis)
2. PH pri postihnutí ľavostranných srdcových oddielov (PH due to left heart disease)
2.1 Systolická dysfunkcia (Systolic dysfunction)
2.2 Diastolická dysfunkcia (Diastolic dysfunction)
2.3 Chlopňové chyby (Valvular disease)
3. Pľúcna hypertenzia pri pľúcnom postihnutí alebo hypoxii (PH due to lung diseases and/or hypoxia)
3.1 Chronická obštrukčná choroba pľúc (Chronic obstructive pulmonary disease)
3.2 Intersticiálne postihnutie pľúc (Interstitial lung disease)
3.3 Iné pľúcne choroby s kombinovanou obštrukčnou a reštrikčnou ventilačnou poruchou (Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern)
3.4 Spánkové poruchy dýchania (Sleep-disordered breathing)
3.5 Ochorenia s alveolárnou hypoventiláciou (Alveolar hypoventilation disorders)
3.6 Chronická expozícia vysokým nadmorským výškam (Chronic exposure to high altitude)
3.7 Vývojové chyby (Developmental abnormalities)
4. Chronická tromboembolická PH (Chronic thromboembolic PH)
5. PH s nejasnými alebo multifaktoriálnymi mechanizmami (PH with unclear and/or multifactorial mechanisms)
5.1 Hematologické ochorenia (Haematological disorders)
5.2 Systémové ochorenia (Systemic disorders)
5.3 Metabolické ochorenia (Metabolic disorders)
5.4 Iné (Other)

HIV – vírus humánneho imunodeficitu (human immunodeficiency virus), PH – pľúcna hypertenzia (pulmonary hypertension)

V prospech priaznivého významu telesnej aktivity a riadnej rehabilitácie svedčia menšie randomizované štúdie. V skupine stabilných pacientov s idiopatickou PAH bol tréningový program bezpečný a viedol k zlepšeniu záťažovej tolerance vyjadrenej vzdialenosťou prejdenu pri šesťminútovom teste chôdzou a vrcholovou spotrebou kyslíka pri spirometrii. Prospech bol porovnateľný s výsledkami, ktoré dosiahla

v randomizovaných štúdiách aktívna farmakologická liečba. Zlepšila sa aj kvalita života a funkčná trieda podľa WHO (6). Stále však nie je známa dlhodobá účinnosť a najmä bezpečnosť tréningového programu a zvýšenej telesnej aktivity, preto je pri indikácii a realizácii telesnej záťaže potrebné zachovávať opatrnosť. Pacienti by sa mali vyhýbať záťaži, ktorá vedie k závažným symptómom (5).

Gravidita pacientiek s PAH sa spája s morbiditou a mortalitou matky a plodu v rozsahu 30 % – 50 % (7). Preto by pacientky s PAH mali používať spoľahlivú metódu antikoncepcie, najlepšie pomocou dvoch metód. Treba však myslieť na to, že niektoré kontraceptíva interferujú s metabolizmom špecifickej liečby a môžu ovplyvňovať jej účinnosť.

U pacientov s PAH sa pomerne často vyskytuje mierna hypoxémia. Randomizované štúdie, ktoré by sa zaoberali vplyvom inhalácie kyslíka na klinické parametre a prognózu pacientov s PAH, nie sú k dispozícii. Indikácia dlhodobej domácej oxygenoterapie sa zakladá na extrapolácii zo starších štúdií pri pľúcnej hypertenzii spojenjej s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (8). Malo by sa o nej uvažovať u pacientov s hypoxémiou (pO_2 v artériovej krvi < 60 mm Hg), pričom cieľom je dosiahnuť saturáciu kyslíka v artériovej krvi nad 90 %. Kyslík by sa mal inhalovať v nízkych koncentráciách (2l/min) a denné trvanie inhalácie by malo dosahovať minimálne 16 hodín (5).

Indikácia perorálnej antikoagulačnej liečby vychádza z predpokladu, že pacienti s PAH sa vyznačujú poruchami koagulácie, ktoré predisponujú k tvorbe mikrotrombov (9). Lokálna trombóza podporuje progresiu ochorenia (10). Retrospektívne nerandomizované pozorovania ukázali, že pacienti s idiopatickou PAH liečení antikoagulačnou liečbou mali lepšie prežívanie než pacienti, ktorí takúto liečbu nedostávali (11). V súčasnosti je teda perorálna antikoagulácia jednoznačne indikovaná u pacientov s idiopatickou, familiárnou PAH a PAH asociovanou s užívaním anorektík, ktorí nemajú kontraindikáciu. Cieľom je dosiahnuť hodnotu international normalized ratio (INR) 2,0 – 3,0 (5). Pri takejto liečbe sa však zvyšuje riziko krvácajúcich komplikácií, najmä hemoptýzy, preto sa v rámci účinnej antikoagulácie prikláňame k dolnej hranici hodnoty INR. Oprávnenosť antikoagulačnej liečby u pacientov s inými typmi PAH je menej zrejmá, a riziko a jej prospešnosť treba posúdiť individuálne.

Diuretiká sa podávajú pri prejavoch kongescie. Randomizované štúdie s diuretickou liečbou pri PAH nie sú k dispozícii a ani ich pravdepodobne nemožno očakávať. Klinické skúsenosti však svedčia pre jednoznačný symptomatický prospech takejto liečby. Treba brať do úvahy hypokalémiu a straty kálie nahradiť alebo kompenzovať káliumšetriacimi diuretikami.

Digoxín je indikovaný pri supraventrikulárnych tachyarytmiách, ktoré spravidla spôsobujú náhle a závažné zhoršenie stavu (5). Podávanie betablokátorov sa považuje za nevhodné, keďže jediným kompenzačným mechanizmom, ktorým je

pacient s PAH schopný zvýšiť minútový objem pri záťaži, je tachykardia (12).

Pacienti s PAH sa vyznačujú anxiétou a sociálnou izoláciou. Depresívne príznaky sa podľa nedávnej práce vyskytovali až u 55 % pacientov (13). Preto je vhodná včasná psychologická intervencia a v indikovaných prípadoch aj farmakologická antidepressívna liečba. Pravdepodobne je však potrebné vyvarovať sa inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu, keďže práve tieto látky môžu mať súvislosť s rozvojom PAH (5). Domnievame sa, že primeraná informovanosť pacienta zabezpečí lepšiu spoluprácu, čo môže mať vplyv na symptómy, kvalitu života i prognózu. Pozitívnu úlohu môžu zohrávať aj patientske podporné skupiny.

Okrem uvedených opatrení sa pacientom odporúča vyhýbať sa zdrojom infekcie a očkovať sa proti chrípke a pneumokokovej pneumónii (5).

Špecifická liečba

Ako špecifickú alebo cielenú označujeme liečbu, ktorá sa priamo zameriava na základné patofyziologické mechanizmy vzniku a rozvoja PAH, t. j. vazokonstrikciu, trombózu a remodeláciu. V súčasnosti sú pre klinické použitie schválené viaceré triedy liečiv. Ovplyvňujú dráhu prostacyklínu, oxidu dusnatého a endotelínu. Podľa ostatných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti sa k špecifickej liečbe priraduje aj podávanie blokátorov kalciového kanála (5).

Blokátory kalciového kanála

Blokátory kalciového kanála (BKK) sa v minulosti používali empiricky na liečbu tzv. primárnej pľúcnej hypertenzie. Ukázalo sa, že u časti pacientov, ktorí v akútnom vazodilatačnom teste reagujú poklesom stredného tlaku v pľúcnici, sa pri liečbe vysokými dávkami BKK (t. j. napríklad 40 mg amlodipínu alebo 720 mg diltiazemu za deň) zlepšil klinický stav, dlhodobo klesol tlak v a. pulmonalis a znížila sa pľúcna vaskulárna rezistencia. Táto skupina chorých mala navyše podstatne lepšiu prognózu než pacienti, u ktorých takýto pokles tlakov pri podávaní BKK nenastal (14). Podiel takýchto tzv. dlhodobých respondérov pri idiopatickej PAH tvorí len asi 5 %, pri iných formách je ešte nižší (15). V súčasnosti sú preto BKK indikované výhradne u pacientov, u ktorých v akútnom vazodilatačnom teste v rámci pravostrannej katetrizácie stredný tlak v pľúcnici klesne aspoň o 10 mm Hg a zároveň na hodnotu < 40 mm Hg, a to bez zníženia minútového objemu srdca. V monoterapii BKK sa pokračuje len vtedy, ak ťažkosti pacienta prakticky ustúpia a kontrolná katetrizácia s odstupom niekoľkých mesiacov dokáže podstatný pokles až normalizáciu tlakových pomerov v malom obehú (5). U všetkých ostatných pacientov je indikovaná moderná cielená liečba, keďže nežiaduce účinky vysokých dávok BKK môžu

prevýšiť ich priaznivé pôsobenie. Prípado pacientky z nášho súboru s ťažkou idiopatickou pľúcnou artériovou hypertenziou, ktorá priaznivo zareagovala na liečbu BKK, opisujeme na inom mieste. Zaznamenali sme pretrvávajúce výrazné zlepšenie funkčného stavu, telesnej výkonnosti, zmiernenie humorálnej aktivity a pokles tlaku v pľúcnom riečisku. Pacientka vysoké dávky BKK dobre tolerovala (16).

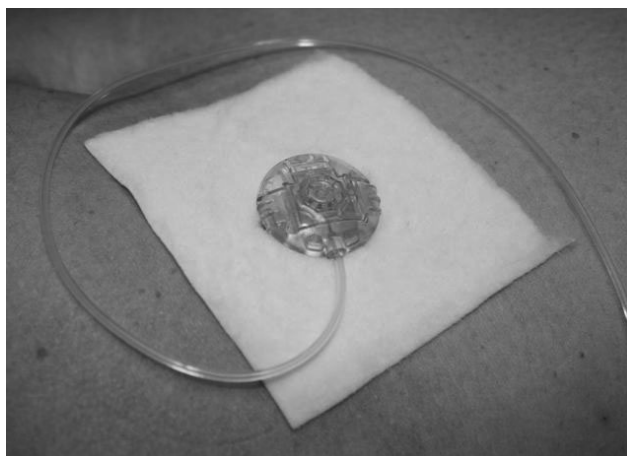
Prostanoidy

Ako prostanoidy označujeme látky, ktorých chemická štruktúra vychádza z prostacyklínu (prostaglandín I_2 , PGI_2). Prostacyklín sa vytvára prirodzene v endotelových bunkách a účinkuje ako mohutné vazodilatans pľúcneho riečiska. Vyznačuje sa tiež antitrombotickou, antiproliferatívnou, ako aj imunomodulačnou a cytoprotektívnou aktivitou (17). U pacientov s PAH sa zistila znížená tvorba prostacyklínu (18).

Epoprostenol, syntetický PGI_2 , je prvá látka, ktorá sa využila na cieľnú liečbu PAH a stále predstavuje tzv. zlatý štandard medikamentózneho liečby PAH. Má krátky biologický polčas a pri izbovej teplote rýchlo degraduje, preto je ho potrebné chladiť a podávať kontinuálnou intravenóznou infúziou tunelizovaným katétrom. Pri náhlom prerušení liečby sa môže vyvinúť rebound fenomén s prudkým vzostupom tlakov v pľúcnici a ohrozením života (19). Pri uvedenom spôsobe podávania môžu byť pacienti ohrození lokálnou i celkovou infekciou. Epoprostenol dokázal priaznivý vplyv na viaceré ukazovatele účinnosti (zlepšenie hemodynamiky, zlepšenie záťažovej tolerance, priaznivé ovplyvnenie priebehu ochorenia) (20, 21). Randomizovaná štúdia dokázala nižšiu mortalitu u pacientov liečených epoprostenolom v porovnaní s dovtedajšou konvenčnou liečbou počas obdobia 12 týždňov (22). Priaznivý vplyv na mortalitu podporujú aj dlhodobé retrospektívne pozorovania (23). Epoprostenol v Slovenskej republike zatiaľ nie je registrovaný.

V snahe odstrániť nevýhody epoprostenolu a súčasne zachovať alebo zvýšiť efektívnosť bolo syntetizovaných viacero analógov s odlišnými vlastnosťami a spôsobmi podávania, ktorý však vo všetkých bežne používaných prípravkoch zostáva parenterálny.

Treprostinil má relatívne dlhý biologický polčas a pri izbovej teplote je chemicky stabilný, čo umožňuje podávanie formou kontinuálnej subkutánnej infúzie (**obrázok 1**). Jedna štúdia dokázala bioekvivalenciu intravenózneho a subkutánneho podávania treprostinilu (24). Nežiaducimi účinkami sú okrem celkových účinkov spoločných pre všetky prostanoidy (začervenanie tváre, bolesti končatín, hnačka a ďalšie) lokálne komplikácie v zmysle bolesti a inflamácie kože a podkožných tkanív, ktoré nezávisia od dávky a ustupujú po niekoľkých dňoch od zmeny miesta podkožnej infúzie (25). Klinický priaznivý účinok v zmysle zlepšenia hemodynamiky, zvýšenia záťažovej tolerance a zlepšenia kvality života demonštroval treprostinil v 12-týždňovej randomizovanej štúdii u pacien-



Obrázok 1 Zavedená subkutánna kanyla pre podávanie treprostinilu v pravom mezogastriu

Figure 1 Subcutaneous cannula for treprostinil administration inserted in the right mesogastrium.

tov s idiopatickou PAH a PAH súvisiacou s ochoreniami spojivového tkaniva a skratovými srdcovými chybami. Toto zlepšenie bolo závislé od dávky (26). Dlhodobé nerandomizované a nezaslepené pozorovania v relatívne veľkých súboroch pacientov svedčia pre zlepšenie záťažovej kapacity (vzdialenosť prejdenej pri šesťminútovom teste chôdzou) a funkčného stavu. Podľa týchto pozorovaní je prežívanie selektovaných pacientov liečených treprostinilom porovnateľné s epoprostenolom a signifikantne lepšie než v historickej skupine pacientov (27). V USA bol treprostinil schválený aj na i.v. aplikáciu pomocou externej i.v. pumpy a v súčasnosti sa do klinickej praxe dostáva možnosť podávania pomocou plne implantovateľnej pumpy. Od tohto spôsobu aplikácie sa očakáva najmä zvýšenie kvality života a redukcia výskytu infekčných komplikácií, ktoré sa spájajú s doterajším podávaním pomocou tunelizovaného katétra.

Iloprost je analóg prostacyklínu so silným vazodilatačným efektom, ktorý trvá asi 30 – 45 minút po podaní. Možno ho aplikovať inhalačne, čím sa preferuje selektívne účinkovanie na pulmonálnu cirkuláciu. Vzhľadom na krátky biologický polčas si vyžaduje inhaláciu 6- až 9-krát za deň, výhodou je neinvazívne podávanie. V randomizovanej štúdii kontrolovanej placebom zlepšil funkčný stav pacientov a záťažovú toleranciu, ako aj hemodynamiku hodnotenú postinhalačne (28).

Perorálny beraprost na Slovensku nie je registrovaný.

Antagonisty endotelínového receptora

Endotelín je endogénny peptid. Vyznačuje sa silnými vazokonstrikčnými, ale aj proliferáčnymi a fibrogénymi účinkami. V sére aj pľúcnom tkanive pacientov s PAH sa dokázala aktivácia endotelínového systému (29). Antagonisty endotelínu

blokovaním receptorov ET_A a ET_B vykazujú vazodilatačné a antiproliferatívne účinky. Majú výhodu perorálneho podávania. Zatiaľ nie je jasné, či selektivita pôsobenia jednotlivých látok má významné klinické dôsledky (30).

Prvou látkou z tejto skupiny, ktorá sa dostala do klinickej praxe, bol bosentan, duálny antagonista receptorov ET_A a ET_B . Účinky bosentanu sa skúmali pri PAH (najmä idiopatickej a súvisiacej s ochoreniami spojiva) vo viacerých randomizovaných štúdiách (31, 32). Tieto štúdie dokázali priaznivé pôsobenie bosentanu v zmysle zlepšenia záťažovej kapacity, funkčnej triedy, hemodynamiky, zvýšenia kvality života a predĺženia času do klinického zhoršenia. Do jednej randomizovanej štúdie boli zaradení výhradne pacienti s Eisenmengerovým syndrómom (33). Bosentan v tejto štúdii priaznivo ovplyvnil toleranciu fyzickej záťaže a hemodynamiku. V jednej štúdii sa skúmal vplyv bosentanu na pacientov s miernymi príznakmi PAH (funkčná trieda II). Zistila sa redukcia pľúcnej vaskulárnej rezistencie a možný priaznivý vplyv na fyzickú kapacitu (trend k zlepšeniu výsledku šesťminútového testu chôdzou), predĺženie času do klinického zhoršenia a zníženie rizika poklesu funkčnej triedy (34). Podľa dlhodobých pozorovaní sa ukazuje, že bosentan zlepšuje prežívanie pacientov (35). Z nežiaducich účinkov sa vyskytuje zvýšenie hodnôt tzv. hepatálnych enzýmov (ročný výskyt zvýšených hodnôt nad trojnásobok hornej hranice referenčného rozmedzia 10,1 %), čo si môže vyžadovať úpravu alebo ukončenie liečby (36).

Ambrisentan selektívne antagonizuje receptor ET_A . Dlhší biologický polčas umožňuje podávanie raz denne. V dvoch zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s idiopatickou PAH a PAH súvisiacou s ochoreniami spojivového tkaniva, užívaním anorektík a infekciou vírusom HIV sa po 12 týždňoch užívania ambrisentanu zaznamenalo zlepšenie funkčnej triedy NYHA, Borgovho indexu dýchavice, predĺženie času po klinické zhoršenie, ako aj pokles stredného tlaku v pľúcnici a vzostup srdcového indexu. Medzi nežiaduce účinky patrili periférne edémy, bolesti hlavy a nazálna kongescia (37, 38). Pokračovacia otvorená štúdia ukázala dlhodobé udržanie priaznivého vplyvu na zlepšenie tolerancie záťaže. Ročná incidencia elevácie aminotransferáz na hodnotu > trojnásobku hornej hranice referenčného rozmedzia bola 2 % (39).

Inhibitory fosfodiesterázy typu 5

Oxid dusnatý (NO) je silné vazodilatans a inhibitor aktívácie trombocytov a proliferácie hladkých svalových buniek. U pacientov s IPAH sa zistila znížená expresia NO syntázy (40). Degradáciu NO zabezpečuje fosfodiesteráza typu 5 (PDE5), ktorá je výrazne exprimovaná v cievach pľúc. Inhibitory PDE5 zabránením degradácie NO zvyšujú jeho lokálnu koncentráciu v pľúcnych tepnách.

Na Slovensku je v súčasnosti na liečbu PAH schválený sildenafil. Podáva sa perorálne s cieľom zvýšiť záťažovú

kapacitu, zmierniť symptómy a upraviť hemodynamiku. Randomizovaná štúdia u pacientov s PAH ukázala priaznivý vplyv sildenafilu na záťažovú kapacitu, symptómy a hemodynamiku po 12 týždňoch liečby (41). Údaje z otvorenej fázy štúdie u pacientov, ktorí užívali sildenafil, svedčia pre dlhodobú efektívitu v zmysle pretrvávajúceho zlepšenia záťažovej kapacity. Trojročné prežívanie bolo lepšie než predikované u neliečených pacientov (42).

Nežiaduce účinky sildenafilu boli v štúdii miernej až strednej intenzity a prevažne súviseli s vazodilatáciou, ako napríklad cefalea, začervenanie tváre či epistaxa (41). Pre pacientov, ktorí nie sú dočasne schopní užívať perorálne lieky, je k dispozícii intravenózna forma sildenafilu.

Ďalšie látky z tejto skupiny (tadalafil, vardenafil) na Slovensku nie sú registrované.

Liekové interakcie

Liečivá používané na cieľnú liečbu PAH sa vyznačujú nezanedbateľným rizikom liekových interakcií. Prostanoidy účinkujú ako silné inhibítory agregácie trombocytov. Preto je potrebné zachovávať opatrnosť pri súčasnom podávaní liekov ovplyvňujúcich krvácanosť (warfarín, heparín, fondaparinux, aspirín a ďalšie nesteroidové antiflogistiká, donory NO a podobne). Bosentan je induktorom izoenzýmov CYP3A4 a CYP2C9 systému cytochrómu P450, preto zvyšuje metabolizmus iných liečiv metabolizovaných touto cestou (warfarín, cyklosporín A, niektorých statínov). Naopak, pri súčasnom podávaní silných inhibítorov týchto izoenzýmov (napríklad ketokonazol, flukonazol, amiodarón) sa môže plazmatická koncentrácia bosentanu až dvojnásobne zvýšiť (43). Pri súčasnej liečbe takrolimom, sirolimom, dapsonom a inými látkami je nevyhnutná opatrnosť. Súčasné podávanie bosentanu a sildenafilu môže viesť k zníženiu koncentrácie sildenafilu a zvýšeniu koncentrácie bosentanu. Klinický význam tejto interakcie zatiaľ nie je úplne zrejmý. Bosentan znižuje účinnosť hormonálnej antikoncepcie (43). Ambrisentan sa metabolizuje primárne cestou uridín 5'-difosfátglukonyltransferáz (UDP-GT) a v menšej miere cestou CYP3A4 a CYP2C19. Má preto relatívne nízky potenciál liekových interakcií. Klinické práce nedokázali zmenu koncentrácií ambrisentanu alebo sildenafilu pri ich súčasnom podávaní. Ambrisentan tiež neovplyvnil parametre účinnosti warfarínu. Interakcia s cyklosporínom A si však môže vyžadovať zníženie dávky ambrisentanu (44). Sildenafil sa metabolizuje cestou CYP3A4 a CYP2C9. Induktory CYP3A4 ako fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, rifampicín a ľubovník bodkovaný môžu významne znížiť koncentrácie sildenafilu. Koncentrácie sildenafilu mierne zvyšuje grapefruitová šťava. Opatrnosť je potrebná pri súčasnom podávaní hypotenzív, ako sú napríklad betablokátory, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, keďže sa zvyšuje riziko ťažkej systémovej hypotenzie (5).

Liekové interakcie v klinickej praxi treba zvažovať najmä u pacientov s ochoreniami spojivového tkaniva, ktorí sú často vystavení polypragmázii vrátane uvedených liekov.

Kombinačná liečba

Koncept kombinačnej liečby sa zakladá na patofyziologickej predstave interakcie viacerých mechanizmov, ktoré prispievajú k rozvoju PAH. Predpokladá sa, že zasiahnutím viacerých dráh bude účinok kombinácie liekov aditívny. Kombinačná liečba môže byť tzv. sekvenčná, keď sa ďalšia látka pridáva k monoterapii, alebo iniciálna, keď terapia bezprostredne po stanovení diagnózy začína kombináciou liečiv.

Na klinickej úrovni podporuje tieto predstavy zatiaľ malé množstvo štúdií.

Hoeper a spol. vopred stanovili pacientom terapeutické ciele. V prípade, že ich pacienti nedosiahli, do liečby postupne pridávali ďalšie látky. Ukázalo sa, že pacienti manažovaní takýmto spôsobom mali lepšie prežívanie než porovnateľná historická skupina pacientov (45).

Bolo realizovaných niekoľko randomizovaných štúdií s kombinačnou liečbou. Štúdia STEP (46) dokázala, že u pacientov, ktorým sa k dovtedy užívanému bosentanu pridal iloprost, sa zlepšila záťažová kapacita v porovnaní s osobami randomizovanými na pokračovanie v monoterapii. Toto zvýšenie bolo prítomné vtedy, ak sa šesťminútový test chôdzou vykonával bezprostredne po inhalácii iloprostu. V štúdiu PACES (47) sa pridával sildenafil k epoprostenolu. Výsledkom bolo signifikantné zlepšenie záťažovej kapacity a predĺženie času do klinického zhoršenia. Štúdia TRIUMPH-1 skúmala účinok pridania inhalačného treprostinilu do liečby pacientov,

ktorí dovtedy užívali bosentan alebo sildenafil. U pacientov liečených treprostinilom sa zlepšila záťažová kapacita a kvalita života (48).

Otázky, či je správnym postupom iniciálna monoterapia a pri nedostatočnej odpovedi na liečbu pridanie ďalšieho lieku, alebo kombinačná liečba ihneď pri stanovení diagnózy PAH, u ktorých pacientov a kedy iniciovať kombinačnú liečbu a ktoré látky zvoliť, je ešte potrebné vyriešiť.

Stratégia farmakoterapie

Stratégia liečby PAH sa v Slovenskej republike opiera najmä o odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti. Terapeutické rozhodnutia vychádzajú predovšetkým z funkčnej triedy podľa WHO/NYHA, no zohľadňujú aj ďalšie klinické ukazovatele a výsledky funkčných, zobrazovacích, invazívnych a laboratórnych vyšetrení. Ukazuje sa, že iniciácia liečby vo včasných štádiách ochorenia v absencii významnej funkčnej limitácie má priaznivý vplyv na prognózu pacientov (34).

Nevyriešenou otázkou ostáva, či je vhodnejší stupňovitý postup s iniciáciou liečby pomocou perorálnych liekov a následným postupným pridávaním jednotlivých látok a nemedikamentózných modalít pri nedostatočnom efekte terapie (45), alebo včasné podanie parenterálnych prostacyklínov (49) či iniciálna kombinačná liečba.

Stav pacienta sa podrobuje periodickému prehodnoteniu, pričom sa individuálne a globálne posúdia prognosticky významné činitele a ich dynamika (**tabuľka 2**). Ak sa prevažná časť ukazovateľov prognózy nachádza v priaznivom pásme, pokračuje sa v doterajšom postupe.

Tabuľka 2 Prognostická tabuľka (upravené podľa 5)

Table 2 Prognostic table. (Modified according to 5).

Lepšia prognóza (Better prognosis)	Ukazovateľ prognózy (Determinants of prognosis)	Horšia prognóza (Worse prognosis)
nie (no)	klinické prejavy zlyhávania pravej komory (clinical evidence of right ventricular failure)	áno (yes)
pomalá (slow)	rýchlosť progresie symptómov (rate of progression of symptoms)	rýchla (rapid)
nie (no)	synkopa (syncope)	áno (yes)
I, II	FT WHO (WHO FC)	IV
dlhšia (longer) (> 500 m) ^a	vzdialenosť pri 6MTCH (6-min walk distance)	kratšia (< 300 m) (shorter)
vrcholová spotreba kyslíka (peak oxygen consumption)	spiroergometria (cardiopulmonary exercise testing)	vrcholová spotreba kyslíka (peak oxygen consumption)
> 15 ml/kg/min		< 12 ml/kg/min
normálna alebo takmer normálna (normal or near-normal)	plazmatická hodnota BNP/NT-proBNP (plasma levels)	výrazne zvýšená a stúpajúca (very elevated and rising)
bez perikardiálneho výpotku (no pericardial effusion)	echokardiografický nález (echocardiographic findings)	perikardiálny výpotok (pericardial effusion)
TAPSE > 2,0 cm		TAPSE < 1,5 cm
RAP < 8 mm Hg a (and)	hemodynamika (haemodynamics)	RAP > 15 mm Hg alebo (or)
CI ≥ 2,5 l/min/m ²		CI ≤ 2,0 l/min/m ²

^av závislosti od veku (depending on age), BNP – nátriuretický peptid typu B (B-type natriuretic peptide), CI – srdcový index (cardiac index), FT WHO – funkčná trieda podľa WHO (WHO-FC – WHO functional class), WHO – Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organization), RAP – tlak v pravej predsieni (right atrial pressure), 6MTCH – šesťminútový test chôdzou (six-minute walk test), TAPSE – systolická exkurzia roviny trikuspidálneho prstenca (tricuspid annular plane systolic excursion)

Ak sa hodnota väčšiny ukazovateľov nachádza v pásme nepriaznivej prognózy, nevyhnutne treba zvážiť eskaláciu liečby. V prípadoch, kedy nie je možné stav pacienta zhodnotiť jednoznačne, je potrebné využiť doplnkové markery prognózy a ďalší postup stanoviť individuálne (5). Stratégia liečby je zhrnutá na **obrázku 2**.

Pri hodnotení dopadu modernej špecifickej liečby na dĺžku života pacientov s PAH máme k dispozícii zatiaľ obmedzené množstvo vedeckých dôkazov. Prospešný efekt špecifickej liečby na prežívanie pacientov v rámci niekoľkých týždňov dokázala jediná randomizovaná štúdia (22). Galiè a spol. (4) nedávno publikovali nezávislú metaanalýzu randomizovaných, placebo kontrolovaných štúdií, ktorá zahŕňala vyše 3000 pacientov. Výsledky svedčia pre priaznivý účinok cieľenej liečby na dĺžku života pacientov s PAH. Tento vplyv podporujú aj porovnania prežívania pacientov v dlhodobých otvorených pokračovacích fázach liekových štúdií s historickými skupinami pacientov pred éry cieľenej liečby alebo s očakávaným prežívaním podľa predikčných vzorcov (23, 27, 35, 42). Uvedené pozorovania sa premietajú aj do klinickej praxe. Údaje od neselektova-

ných pacientov s idiopatickou a familiárnou PAH a PAH asociovanou s užívaním anorektík v rámci francúzskeho registra PAH poukazujú na pokles mortality v priebehu troch rokov o 10 % v porovnaní s mortalitou modelovanou podľa pôvodného amerického registra pred éry cieľenej liečby (50, 3).

Farmakoterapia vo vývoji

Keďže napriek klinickému uplatneniu viacerých liečiv sa zatiaľ nepodarilo razantne a jednoznačne priaznivo ovplyvniť prežívanie všetkých skupín pacientov s PAH, intenzívne sa hľadajú nové molekuly, ktoré zasahujú iné signálne dráhy než uvedené liečivá.

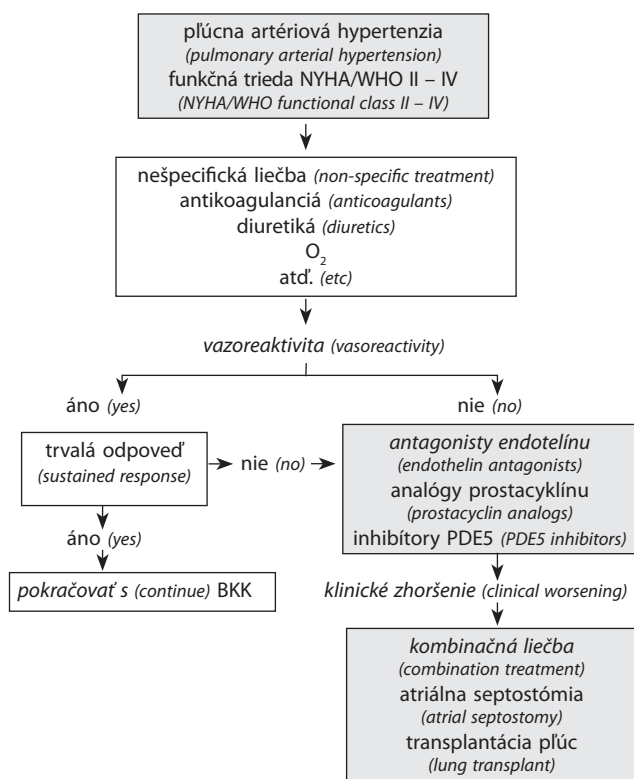
V pokročilejších štádiách klinického výskumu sa nachádzajú viaceré molekuly, a to stimulatory a aktivatory cGMP (riociguat), inhalačný vazodilátor intestinalný peptid, neprostanoidové agonisty prostacyklínového receptora (selexipag), tkanivový antagonista endotelínových receptorov (macitentan), inhibitory tyrozínkinázy (imatinib) a antagonisty serotonínu. Vo včasných fázach klinického vývoja sa skúmajú inhibitory rho-kinázy, inhibitory receptora pre vaskulárny endotelový rastový faktor, inhibitory angiotenzínu 1 a inhibitory elastázy. V animálnych modeloch sa podrobujú výskumu génové stratégie a terapia pomocou kmeňových buniek (51).

Intervenčné a chirurgické postupy

Atriálna septostómia predstavuje paliatívny výkon. Zakladá sa na vytvorení arteficiálneho defektu predsieňového septa s pravo-ľavým skratom, ktorý čiastočne transformuje tlakové preťaženie pravostranných srdcových oddielov na objemové za cenu desaturácie periférnej krvi kyslíkom.

Presný klinický význam atriálnej septostómie ostáva nejasný, keďže poznatky pochádzajú z kazuistik alebo malých nekontrolovaných sérií prípadov s rozličnou etiológiou. Periprocedurálna mortalita predstavuje 7,1 %. V dlhodobom horizonte sa zaznamenalo zlepšenie funkcie pravej komory a nekontrolované štúdie naznačujú zvýšenie dĺžky života (52). Vo svete sa atriálna septostómia používa u pacientov v terminálnom štádiu a ako premostenie k transplantácii pľúc (52), na Slovensku zatiaľ realizovaná nebola.

Transplantácia pľúc predstavuje kuratívnu liečbu PAH. S nástupom moderných imunosupresív sa prežívanie pacientov po transplantácii pľúc zlepšuje, v súčasnosti sa 50 % pacientov po transplantácii oboch pľúc dožíva 6,8 roka (53). Aby sa dosiahli optimálne výsledky, je potrebné poukazovať pacientov na transplantáciu ešte pred ireverzibilným poškodením pravej komory a cieľových orgánov. Transplantácia pľúc je jedinou možnosťou liečby pľúcnej kapilárnej hemangiomatózy a venookluzívnej choroby (5).



Obrázok 2 Zjednodušený terapeutický algoritmus (upravený podľa 5)

Figure 2 Simplified treatment algorithm. (Modified according to 5). BKK – blokátor kalciových kanálov (calcium channel blockers), NYHA – New York Heart Association, PDE5 – fosfodiesteráza typu 5 (phosphodiesterase 5), WHO – Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organization)

Organizácia liečby PAH

Nízka incidencia a prevalencia PAH, jej heterogénna biologická podstata, zložitý a systematický diagnostický proces, ako aj nedostatok vedeckých dôkazov z oblasti liečby si vyžadujú koncentráciu pacientov do špecializovaných centier. Takéto centrum by malo spĺňať viaceré požiadavky, medzi iným dostatok kvalifikovaného lekárskeho a ďalšieho personálu, nemocničnú pohotovosťnú a intenzívnu starostlivosť, možnosti rýchleho napojenia na celé spektrum diagnostických a konziliárnych vyšetrení, dostatočný počet sledovaných pacientov, katetrizácií a testov vazoreaktivity, ale aj realizáciu výskumu a randomizovaných klinických štúdií, edukáciu ďalších odborníkov a publikačnú činnosť ako aj úzku spoluprácu s organizáciou pacientov (5). Vzhľadom na to, že pracovisko pridružené k Oddeleniu zlyhávania a transplantácie srdca Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb v Bratislave spĺňa náročné kritériá zadané pre centrum PAH Európskou kardiologickou spoločnosťou, Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky mu priznalo koncom roka 2011 štatút Centra pre pľúcnu hypertenziu.

Záver

PAH je ochorenie s nepriaznivým vplyvom na dĺžku a kvalitu života. V populácii sa vyskytuje vzácne. Jej liečba je komplexná a doživotná, ako aj psychologicky a finančne náročná pre pacienta, ošetrojúci personál i celú spoločnosť.

Liečebný postup PAH je komplexný. Zahŕňa medikamentóznú a nemedikamentóznú liečbu a opiera sa o algoritmus založený na medicínskych dôkazoch a klinických skúsenostiach. Cieľová liečba iných typov pľúcnej hypertenzie zatiaľ nemá oporu vo vedeckých dôkazoch.

Terapeutická starostlivosť o pacienta s PAH na Slovensku je systematizovaná a vyžaduje centralizáciu v špecializovaných zariadeniach s dostatočnými skúsenosťami.

Literatúra

1. Greyson CR. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:81–95.
2. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114(13):1417–1431.
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343–349.
4. Galiè N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30(4):394–403.
5. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30(20):2493–537.
6. Fox BD, Kassirer M, Weiss I, et al. Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2011;17(3):196–200.
7. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256–265.
8. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493–498.
9. Hoeper MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:1446–1449.
10. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T. The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1996;9(2):356–363.
11. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70(4):580–587.
12. Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130(1):120–126.
13. McCollister DH, Beutz M, McLaughlin V, et al. Depressive symptoms in pulmonary arterial hypertension: prevalence and association with functional status. *Psychosomatics*. 2010;51(4):339–339e8.
14. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111(23):3105–3111.
15. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):1023–1030.
16. Solik P, Lesný P, Luknár M, et al. The long-term response to treatment with calcium channel blockers in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Bratisl Lek Listy*, in press
17. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48:890–896.
18. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925–1932.
19. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351(14):1425–1436.
20. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–491.
21. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994;121:409–415.
22. 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.
23. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477–1482.
24. Laliberte K, Arneson C, Jeffs R, et al. Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (Remodulin®) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44(2):209–214.
25. Skoro-Sajer N, Lang IM, Harja E, et al. A clinical comparison of slow- and rapid-escalation treprostinil dosing regimens in patients with pulmonary hypertension. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(9):611–618.
26. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analog, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–804.
27. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129(6):1636–1643.
28. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347: 322–329.
29. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732–1739.
30. Opitz CF, Ewert R, Kirch W, et al. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *Eur Heart J* 2008;29(16):1936–1948.
31. Channick R, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123.
32. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
33. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
34. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100.
35. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244–249.
36. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, et al. Results of European postmarketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338–344.
37. Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529–535.
38. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010–3019.
39. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(21):1971–1981.
40. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214–221.
41. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. *N Engl J Med* 2005;353(20):2148–2157.
42. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: SUPER-2. *Chest* 2011;140(5):1274–1278.
43. Roberts KE, Preston IR. Safety and tolerability of bosentan in the management of pulmonary arterial hypertension *Drug Des Devel Ther* 2009;3:111–118.
44. Venitz J, Zack J, Gillies H, et al. Clinical Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Endothelin Receptor Antagonists in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Clin Pharmacol* 2011 Dec 28. [Epub ahead of print]
45. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:858–863.
46. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257–1263.
47. Simonneau G, Rubin L, Galie N, et al. for the Pulmonary Arterial Hypertension combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES) Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;149:521–530.
48. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(18):1915–1922.
49. Delcroix M, Spaas K, Quarck R. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension: a plea for earlier parenteral prostanoid therapy. *Eur Resp Rev* 2009;18:114:253–259.
50. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156–163.
51. O'Callaghan DS, Savale L, Montani D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:526–538.
52. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T. Atrial septostomy for the treatment of severe pulmonary hypertension. In: Humbert M, Lynch JP III. (Eds). *Pulmonary hypertension*. New York: Informa Healthcare; 2009:288–400.
53. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report–2011. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30(10):1071–1132.