

**Tętnicze nadciśnienie płucne  
u dorosłych.  
Terapia i postępy w farmakoterapii.**

Praca specjalizacyjna z zakresu farmacji klinicznej.

mgr farm. Urszula Dobrzycka-Magulska

Opiekun specjalizacji: mgr farm. Kalina Łongiewska-Michalska

Gdańsk, 2019

## **Spis treści**

1. Wprowadzenie	<b>3</b>
2. Historia nadciśnienia płucnego	<b>5</b>
3. Klasyfikacja etiologiczna nadciśnienia płucnego	<b>6</b>
4. Diagnostyka i rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego	<b>8</b>
5. Farmakoterapia tętniczego nadciśnienia płucnego	<b>9</b>
6. Leki stosowane eksperymentalnie i alternatywne strategie leczenia	<b>14</b>
7. Definicja ośrodka referencyjnego zajmującego się leczeniem nadciśnienia płucnego i Program Lekowy TNP	<b>15</b>
8. Podsumowanie	<b>16</b>
9. Literatura	<b>17</b>

## 1. Wprowadzenie

Tętnicze nadciśnienie płucne (*ang. pulmonary arterial hypertension, PAH*) zaliczane jest do rzadkich patologii krążenia płucnego związanego z postępującym wzrostem tętniczego ciśnienia płucnego i naczyniowego oporu płucnego. Prowadzi do utraty drożności naczyń krążenia płucnego, niewydolności prawej komory serca i w ostateczności do śmierci pacjenta. Choroba objawia się narastającą dusznością i pogarszającą się tolerancją wysiłku. Może być skutkiem takich schorzeń, jak choroba lewego serca, choroba śródmiąższowa płuc, przewlekła choroba zakrzepowozatorowa lub choroby hematologiczne. Nadciśnienie płucne może też mieć charakter idiopatyczny [1].

Tętnicze nadciśnienie płucne to choroba bardzo groźna i niestety nie ma na nią lekarstwa. Obecnie nie istnieje skuteczna terapia PAH, chociaż w ciągu ostatnich kilkunastu lat pojawiły się leki ukierunkowane na leczenie tego schorzenia. Chorzy mogą korzystać z wielu dostępnych terapii, które pomagają im podnieść jakość życia. Dostępnych jest wiele leków o różnych mechanizmach działania, które rozszerzają naczynia i poprawiają tolerancję wysiłku, a także mogą wpływać na obniżenie śmiertelności. Wybór metod terapeutycznych wynika m.in. z ciężkości choroby. Rozpoznanie PAH potwierdza się poprzez kompleksowe badanie przedmiotowe oraz badania diagnostyczne, w tym najczęściej stosowana echokardiografia oraz najlepsze w tym przypadku cewnikowanie prawego serca.

Nadciśnienie płucne definiowane jest, jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (*ang. mean pulmonary artery pressure, mPAP*)  $\geq 25$  mm Hg w spoczynku, zmierzone metodą inwazyjną podczas cewnikowania prawego serca [6]. Prawidłowe średnie spoczynkowe ciśnienie w tętnicy płucnej u osób zdrowych wynosi  $14\text{mmHg} \pm 3\text{mmHg}$ , z górną granicą normy wynoszącą około 20 mmHg. Tętnicze nadciśnienie płucne dotyka około 15-25 osób na milion. W Polsce ok. 35-70 osób rocznie. Kobiety chorują prawie dwa razy częściej niż mężczyźni. Najczęściej dotyka kobiet w wieku 30-50 lat [2,3,4,5].

Okres przeżycia, bez wprowadzenia właściwej terapii, wyliczono na kilka lat od chwili postawienia właściwej diagnozy. Choroba ta może wystąpić u dowolnej osoby w dowolnym wieku, bez względu na płeć czy rasę. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego powinno być rozpoczęte możliwie najszybciej, dlatego bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie. Jest to jednak bardzo trudne, gdyż objawy choroby bardzo

przypominają symptomy towarzyszące innym chorobom serca i płuc. Pierwszym i głównym objawem jest zadyszka występująca zwłaszcza przy wysiłku. Chory czuje się wtedy tak, jakby nie mógł dostarczyć organizmowi wystarczającej ilości powietrza. Inne symptomy pojawiają się wraz z rozwojem choroby. Są to:

- kaszel, chrypka,
- zmęczenie,
- ogólne wyczerpanie,
- szybki lub nieregularny puls,
- puchnięcie kostek lub nóg – obrzęki,
- ucisk lub ból w klatce piersiowej, zwłaszcza przy wysiłku,
- omdlenia, zawroty głowy, inne objawy, które mogą występować podczas wysiłku lub w czasie spoczynku.

Obecnie dzięki nowoczesnej terapii PAH tzw. celowanej, poprawia się jakość życia i wydłuża się czas przeżycia chorych. Najcięższą postacią tętniczego nadciśnienia płucnego jest Zespół Eisenmegera. Jest to odmiana tętniczego nadciśnienia płucnego spowodowana wysokim oporem w krążeniu płucnym z odwróconym (prawy-lewym) lub obukierunkowym przeciekiem na poziomie serca lub dużych naczyń [7].

## 2. Historia nadciśnienia płucnego.

Wśród najistotniejszych dat w historii nadciśnienia płucnego możemy wyróżnić:

- 1891 r. - pierwszy opis choroby, którą nazwaną „sklerozą naczyń płucnych” autorstwa Ernsta von Romberga,
- 1935 r. - pierwszy usystematyzowany opis anatomiczny, opracowany przez Brennera,
- 1951 r. - wprowadzenie przez D. Desdrale’a i jego współpracowników terminu „pierwotnego nadciśnienia płucnego”, jako nadciśnienia płucnego bez widocznej etiologii,
- 1970 r. - wprowadzenie w kardiologii cewnika naczyniowego, zaprojektowanego przez Swana i Ganza, które umożliwiło wykonanie badania hemodynamicznego w celu rozpoznania i oceny stanu pacjenta z nadciśnieniem płucnym,
- 1996 r. - zatwierdzenie przez FDA epoprostenolu do leczenia [8,9].

W Polsce nastąpiły dwa szczególne przełomy w leczeniu nadciśnienia płucnego:

- 1990 r. - kardiochirurgiczne leczenie chorych z przewlekłym zakrzepowozatorowym nadciśnieniem płucnym za pomocą endarterektomii płucnych. Na początku prof. Zbigniew Religa i prof. Marian Zembala w Zabrze, a potem prof. Andrzej Biederman w Warszawie zmniejszyli śmiertelność 3-letnią w tej grupie chorych (z około 40% do poniżej 10%, a obecnie 5%).
- 1998 r. – pojawienie się szansy rozpoczęcia w Polsce, w ramach badania klinicznego, terapii podskórnym, stałym wlewem analogu prostacykliny – treprostinilem [10].

### 3. Klasyfikacja etiologiczna nadciśnienia płucnego.

Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego dzieli liczne stany chorobowe na pięć grup i bazuje na podobnym obrazie klinicznym, patofizjologicznym, hemodynamice i koncepcji leczenia. Klasyfikacja etiologiczna nadciśnienia płucnego wg. Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [11].

Grupa 1-tętnicze nadciśnienie płucne:

1. Idiopatyczne,
2. Dziedziczne -Mutacje BMPR2 lub inne mutacje,
3. związane z chorobą tkanki łącznej,
4. związane z wrodzoną wadą serca z przeciekiem lewo-prawo,
5. związane z nadciśnieniem wrotnym (ang. *portopulmonary hypertension*),
6. związane z zakażeniem HIV,
7. związane z przyjmowanymi lekami lub zatruciem toksynami,
8. schistomatoza.

Grupa 1' - zarostowa choroba żył płucnych i/lub hemangiomatoza kapilarna płucna.

Grupa 1"- przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków.

Grupa 2 - nadciśnienie płucne spowodowane chorobami lewej komory serca:

1. zaburzenie czynności skurczowej serca lub rozkurczowe lewej komory serca,
2. wady zastawkowe,
3. wrodzone /nabyte zwężenie żył płucnych,
4. wrodzone/nabyte zwężanie drogi napływu/odpływu lewej komory,
5. kardiomiopatia wrodzona.

Grupa 3-nadciśnienie płucne w następstwie chorób płuc i/lub hipoksji:

1. POCHP,
2. śródmiąższowe,
3. choroby płuc, inne choroby płuc,
4. zaburzenia oddychania w czasie snu,
5. przebywanie na dużych wysokościach,
6. anomalie rozwojowe.

Grupa 4-przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne.

Grupa 5-nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach:

1. zaburzenia hematologiczne np. nowotwory mieloproliferacyjne,
2. przewlekła niedokrwistość hemolityczna,

3. choroby metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy,
4. Inne: włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek leczona lub nieleczona dializą, segmentalne nadciśnienie płucne.

Ponad 40% wszystkich przypadków PAH ma charakter idiopatyczny. Pozostałe przypadki kliniczne tej choroby wywoływane są przez czynniki genetyczne (HPAH), niektóre schorzenia tj. zakażenia wirusem HIV, nadciśnienie wrotne (PoPH), wrodzone wady serca (CHD-PAH), czy schistosomatoza. Dużą grupę pacjentów stanowią chorzy, u których tętnicze nadciśnienie płucne rozwija się w przebiegu chorób tkanki łącznej (CTD-PAH) np. twardziny układowej, toczenia trzewnego, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia skórno – mięśniowego.

Trzeba zwrócić uwagę na ryzyko rozwoju PAH spowodowane przyjmowaniem niektórych leków, w tym hamującymi łaknienie (fenfluramina, deksfenfluramina), czy aminoreksem oraz toksynami. Wśród leków, które mogą zwiększać ryzyko rozwoju PAH, znajdują się selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i niektóre leki przeciwnowotworowe (mitomycyna, dasatynib, cyklofosfamid) [1].

W przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego obserwuje się postępujące zmiany w naczyniach płucnych stąd schorzenie określane jest mianem „złośliwego”. Mimo, że wciąż jeszcze nie poznano dokładnie procesu inicjującego zmiany patologicznej w PAH wiadomo, że ma ono etiologię wieloczynnikową, obejmująca różne szlaki biochemiczne i różne typy komórek. W przebiegu postaci klinicznej dochodzi do dysfunkcji śródbłonna z zaburzeniem równowagi między mechanizmem o charakterze wazodyletacyjnym, antymitotycznym i antyproliferacyjnym z działaniem tlenu azotu(II) i prostacykliny (PGI<sub>2</sub>), a czynnikiem wykazującym właściwości prozapalne, mitogenne i wazokonstrykcyjne: endotelina (ET-1) oraz tromboksanem A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>). Pojawiają się zmiany o charakterze prozakrzepowym, wywołujące powstanie skrzepliny w tętnicy płucnej [6].

#### 4. Diagnostyka i rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.

Niezależnie od etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH), definiowane jest ono, jako podwyższone spoczynkowe, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) większe lub równe 25 mm Hg, oznaczone podczas cewnikowania prawego serca (*prawej komory serca*) (RHC) [1]. PAH obejmuje wiele chorób, których wspólnym mianownikiem jest podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej. Może ono być powikłaniem powszechnie występujących chorób płuc, przewlekłych chorób płuc, zatorowości płucnej lub też skutkiem nieleczonej wady wrodzonej serca. Tętnicze nadciśnienie płucne jest rzadką postacią nadciśnienia płucnego. Podejrzenie nadciśnienia płucnego wymaga przeprowadzenia szeregu badań diagnostycznych wg. ustalonego przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne algorytmu diagnostycznego, obowiązującego zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

W celu potwierdzenia rozpoznania, określenia grupy klinicznej i etiologii nadciśnienia płucnego wykonuje się specjalistyczne badania. Wśród istotnych badań diagnostycznych możemy wyróżnić:

1. badania laboratoryjne tj. gazometria krwi tętniczej, przeciwciała przeciwjądrowe, stężenie NT pro-BNP,
2. EKG- kontrola funkcji prawej komory serca,
3. RTG klatki piersiowej - badanie wielkości prawej komory serca i tętnic płucnych,
4. badania czynnościowe płuc np. spirometria, pletyzmografia, pojemność dyfuzyjna dla tlenu węgla,
5. echokardiografia - określenie wielkości, kształtu i pracy serca, możliwość oceny stopnia zaawansowania choroby,
6. scyntygrafia perfuzyjna płuc-weryfikacja perfuzji płuc,
7. cewnikowanie prawej części serca i tętnicy płucnej - badanie rozstrzygające dla potwierdzenia obecności tętniczego nadciśnienia płucnego, umożliwiające dokładny pomiar średniego ciśnienia krwi w tętnicach płucnych przy użyciu cewnika Swana-Ganza.
8. Inne badania w zależności od choroby podstawowej [12,13].

Z wyżej wymienionych metod diagnostycznych dla potwierdzenia obecności tętniczego nadciśnienia płucnego największe znaczenie ma badanie echokardiograficzne i cewnikowanie prawostronne.



## 5. Farmakoterapia tętniczego nadciśnienia płucnego.

Dotychczas stosowana farmakoterapia ma na celu zahamowanie postępu choroby, zapewnienie dobrej wydolności wysiłkowej i funkcji prawej komory, dobrej jakości życia i zmniejszenia ryzyka zgonu. Na terapię składają się:

- leczenie farmakologiczne uzupełniające oraz farmakoterapia lekami swoistymi dla tętniczego nadciśnienia płucnego,
- leczenie zabiegowe- inwazyjne,
- zalecenia ogólne.

Leczenie farmakologiczne uzupełniające obejmuje:

1. doustne leki przeciwzakrzepowe np. warfaryna u chorych z PAH związanym z lekami hamującymi łąknienie,
2. leki moczopędne (zatrzymanie płynów) np. antagoniści aldosteronu,
3. tlenoterapię,
4. digoksyna i inne leki sercowo-naczyniowe, np. inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki lub iwabradyna są przeciwwskazane u chorych z PAH ,chyba że występują choroby współistniejące np. nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa lub niewydolność lewej komory,
5. preparaty żelaza- skorygowanie niedokrwistości [3,4].

Swoista farmakologia związana jest ze stosowaniem leków działających bezpośrednio na naczynia płucne. W terapii tej stosuje się następujące grupy leków swoistych: [11]

1. Antagoniści wapnia (poprawa hemodynamiczna), np. diltiazem, nifedypina.
2. Antagoniści receptora endoteliny (zmniejszanie objawów, poprawa wydolności fizycznej, hemodynamiki), np. ambrisentan, bosentan, macitentan. Blokery receptora endotelinowego – bosentan (np. Bopaho, Bosentan Sandoz), ambrisentan (Volibris), macytentan (Opsumit) podawane są doustnie. Poszczególne preparaty mogą mieć nieco różne wskazania rejestracyjne odnośnie do stosowania u dzieci, w przeciekowych wadach serca i w NP związanym z zakażeniem HIV. Najczęstszym skutkiem niepożądanym jest zwiększenie aktywności aminotransferaz w osoczu i z tego względu należy kontrolować je w trakcie leczenia, zwykle przejściowe i bezobjawowe, choć może wymagać odstawienia leku. Ambrisentan i macytentan mają mniejszą hepatoksyczość.

3. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (wazodylatacja naczyń płucnych) np. wardenafil (Levitra), sildenafil (np. Revatio, Granpidam, Remidia), tadalafil (Adcirca), podawane są doustnie.
4. Stymulatory cykazy guanylowej (wazodylatacja naczyń płucnych), np. riociguat (Adempas) podawany doustnie – bezpośredni stymulator cykazy guanylowej, zarejestrowany przez FDA do stosowania zarówno w grupie 1 NP, jak i – jako pierwszy lek – w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym NP u chorych niekwalifikujących się do endarterektomii płucnej. Nie stosuje się go razem z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 ze względu na duże ryzyko hipotensji [11].
5. Analogi prostacyklin - (poprawa wydolności wysiłkowej), np. beraprost, epoprostenol, iloprost, treprostynil . Prostanoidy – stosuje się, gdy nie ma dobrej odpowiedzi w ostrej próbie hemodynamicznej lub gdy przewlekłe leczenie blokerami kanału wapniowego nie jest skuteczne: epoprostenol (Veletri), jest syntetyczną prostacykliną o krótkim okresie półtrwania, dlatego też podawana jest jako ciągły wlew i.v. (cewnik w żyłę centralnej i przenośna pompa); treprostynil (np. Remodulin) – analog prostacykliny- podawany w ciągłym wlewie s.c. (miniaturowa pompa i kaniula, umieszczane w tkance podskórnej brzucha) lub i.v.; iloprost (Ventavis) – analog prostacykliny, podawany w postaci inhalacji.
6. Agoniści receptora prostacykliny- seleksypag (Uptravi) [4,15-23].

**W klasyfikacji do leczenia i monitorowania chorych zostały ustalone klasy czynnościowe WHO :**

- Klasa I – chory nie odczuwa ograniczenia aktywności fizycznej, zwłaszcza z powodu duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego.
- Klasa II – chory z niewielkim ograniczeniem wydolności fizycznej - chory nie czuje dolegliwości podczas spoczynku, ale podczas zwykłej aktywności fizycznej zaczyna gorzej się czuć – bywa zmęczony, miewa duszności, bóle w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
- Klasa III – chory z umiarkowanym ograniczeniem aktywności fizycznej - chory nie czuje dolegliwości podczas spoczynku, ale musi ograniczyć aktywność fizyczną. Nawet przy niewielkim wysiłku czuje zmęczenie, miewa duszności, bóle w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.



## Terapia skojarzona

Leczenie nadciśnienia płucnego zwykle zaczyna się od jednego leku. Zwykle po kilku tygodniach lub miesiącach, gdy cele terapeutyczne nie zostaną osiągnięte podejmowana jest decyzja o dołączeniu kolejnego leku. Leczenie za pomocą dwóch lub trzech leków określane jest terapią skojarzoną. Stosowanie terapii skojarzonej (od początku lub sekwencyjnie) uzasadnione jest znaną wysoką śmiertelnością w PAH, która jest zbliżona do odsetka zgonów w wielu chorobach nowotworowych oraz faktem, że w chorobach nowotworowych oraz ciężkich chorobach sercowo-naczyniowych ( niewydolność serca, nadciśnienie złośliwe) leków nie włącza się stopniowo, ale od początku stosuje terapię skojarzoną.

Terapia łączona stanowi atrakcyjną opcję w leczeniu PAH, ponieważ terapię można skierować na trzy oddzielne szlaki: prostacyklinowy (prostanoidy), endotelinowy (ERA) i NO (inhibitory PDE-5 i sGCs), które są zaangażowane w postęp choroby [24].

Zalecenia dotyczące skuteczności sekwencyjnej terapii łączonej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (grupy 1) w zależności od klasy czynnościowej wg Światowej Organizacji Zdrowia. Kolejność według skuteczności i porządku alfabetycznego

Metoda leczenia	Klasa <sup>a</sup> -Poziom <sup>b</sup>						Piśmiennictwo <sup>c</sup>
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
macitentan dodany do sildenafilu <sup>d</sup>	I	B	I	B	IIa	C	[201]
riociguat dodany do bosentanu	I	B	I	B	IIa	C	[214]
selexipag <sup>e</sup> dodany do ERA i/lub inhibitora PDE-5 <sup>d</sup>	I	B	I	B	IIa	C	[241, 248]
sildenafil dodany do epoprostenolu	—	—	I	B	IIa	B	[209]
treprostinil wziewny dodany do sildenafilu lub bosentanu	IIa	B	IIa	B	IIa	C	[237]
iloprost wziewny dodany do bosentanu	IIb	B	IIb	B	IIb	C	[230, 231]
tadalafil dodany do bosentanu	IIa	C	IIa	C	IIa	C	[211]
ambrisentan dodany do sildenafilu	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[249]
bosentan dodany do epoprostenolu	—	—	IIb	C	IIb	C	[250]
bosentan dodany do sildenafilu	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[251, 252]
sildenafil dodany do bosentanu	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[252]
Inne podwójne kombinacje lekowe	IIb	C	IIb	C	IIb	C	
Inne potrójne kombinacje lekowe	IIb	C	IIb	C	IIb	C	
riociguat dodany do sildenafilu lub innego inhibitora PDE-5	III	B	III	B	III	B	[215]

EMA — European Medicines Agency; ERA — leki blokujące receptor endoteliny; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PDE-5 — fosfodiesteraza typu 5; RCT — kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; WHO-FC — klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

<sup>d</sup>Czas do pogorszenia klinicznego jako pierwotny punkt końcowy w RCT lub leki, które zmniejszały śmiertelność całkowitą (zdefiniowane prospektywnie)

<sup>e</sup>Ten lek nie jest zatwierdzony przez EMA w chwili publikacji tego dokumentu

Zalecenia ogólne dotyczące chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym:

- dieta niskosodowa,
- spokojny tryb życia,
- wsparcie psychospołeczne,
- w przypadku kobiet- unikanie ciąży,
- szczepienia przeciwko grypie i pneumokokowemu zapaleniu płuc,
- poradnictwo genetyczne,
- nadzorowany trening fizyczny u chorych z PAH i z pogorszeniem wydolności fizycznej, leczonych farmakologicznie,
- podawanie tlenu w trakcie lotu samolotem chorym w III i IV klasie czynnościowej WHO i chorym ze stale utrzymującym się ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej ( $\text{PaO}_2$ )  $<8$  kPa (60 mm Hg) [IIa/C],
- w przypadku operacji planowych zamiast znieczulenia ogólnego, preferowanie znieczulenia zewnątrzoponowego [25].

### **Leczenie inwazyjne**

W przypadku progresji choroby, pomimo leczenia farmakologicznego, jedyną opcją terapeutyczną może pozostać leczenie inwazyjne, do których należy:

1. PrzedSIONKOWA septostomia balonowa - to przezskórne nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej, a następnie rozszerzanie wytworzonego ubytku balonami – jest to zabieg paliatywny, niekiedy leczenie „pomostowe” przed przeszczepieniem płuc. Można być rozważane w ośrodku, w którym jest dostępna, przy braku skuteczności maksymalnego leczenia zachowawczego.
2. Przeszczepienie obu płuc lub płuc i serca: wskazane jest, gdy mimo pełnego leczenia zachowawczego progresja choroby jest ewidentna [11].

## 6. Leki stosowane eksperymentalnie i alternatywne strategie leczenia

Mimo postępów w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH), ograniczenia czynnościowe i przeżywalność pacjentów z tą chorobą nadal nie są satysfakcjonujące. Istnieją trzy znane szlaki (endoteliny, tlenku azotu i prostacykliny), które przyczyniają się do patogenezy. Obecnie bada się strategie terapeutyczne ukierunkowane na różne zmiany patologiczne w celu dalszej redukcji objawów oraz poprawy przeżywalności. Nowe kierunki poszukiwania leków związane są z poszukiwaniem związków, których szlak sygnałowy, punkt uchwytu lub działanie ukierunkowane jest na [6]:

- działanie przeciwzapalne - inhibitory ROCK (fasudil, statyny), antagoniści receptora wazopresyny,
- efekt naczyniorozszerzający- tlenek azotu, nitraty,
- szlak płytkopochodnego czynnika wzrostu- imatynib,
- układ współczulny - selektywne i nieselektywne beta-blokery,
- modulatory czynności mitochondriów - dichlorooctan, trimetazydyna, ranolazyna,
- antagonist receptorów 5-HT<sub>2B</sub>-terguryd,
- układ renina- angiotensyna- aldosteron- antagoniści aldosteronu,
- komórki macierzyste

Na etapie badań jest również terapia genowa, która opiera się na komórkach macierzystych. Terapia oparta na komórkach macierzystych okazała się skuteczna w monokrotalinowym modelu szczurzym i jest obecnie testowana w badaniu potwierdzającym koncepcję (proof-of-proof) i w badaniu z ustaleniem dawki leku u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Niepowodzeniem zakończyły się próby kliniczne z nieselektywnym inhibitorem Tph (Telotristatem). Działania niepożądane objawiały się znacznymi zaburzeniami pracy jelit, jak również produkcji serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym.

Częściowy agonista dopaminy i antagonist 5-HT<sub>2A/B</sub> (Terguride) powodował nudności, zaparcia, ból brzucha, duszności i bezsenność u pacjentów w idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniu płucnym, pomimo pozytywnych efektów u zwierząt w modelu tętniczego nadciśnienia płucnego wywołanym monokrotaliną [26]. Lek imatynib jak dotąd nie znalazł akceptacji do użycia off-label w terapii PAH, ze względu na liczne działania niepożądane występujące u pacjentów (badanie IMPRES) [6].

## **7. Definicja ośrodka referencyjnego zajmującego się leczeniem nadciśnienia płucnego i Program Lekowy TNP**

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką. Ponieważ zasadniczo ośrodki leczące dużą liczbę pacjentów uzyskują najlepsze wyniki, ustanowienie ośrodka referencyjnego jest klinicznie i ekonomicznie bardzo pożądane i wspierane przez organizacje pacjentów.

Do zadań ośrodków referencyjnych (w Polsce jest ponad dwadzieścia) jest ocena i analiza nadciśnienia płucnego u chorych, przestrzeganie wytycznych określonych dla tej jednostki chorobowej, współpraca z innymi zespołami opieki zdrowotnej w celu osiągnięcia efektywności terapii, edukowanie, udział w badaniach klinicznych. Ośrodek referencyjny musi posiadać zespół wielodyscyplinarny (kardiolog, pulmonolog, wyspecjalizowana pielęgniarka kliniczna, radiolog, zespół wsparcia psychologicznego i socjalnego, ekspert dostępny na telefon) w opiece nad pacjentem, jak również brać udział w zespołowych badaniach naukowych w dziedzinie nadciśnienia płucnego, w tym w badaniach klinicznych fazy II i III. Umożliwia bezpośrednią komunikację i wyznacza metody kierowania pacjentów do innych jednostek opieki zdrowotnej (np. oddział/klinika, poradnia planowania rodziny, oddział/klinika wykonujący endarterektomię płucną, czyli chirurgiczne usunięcie z płuc zwłókniałego zatoru, oddział/klinika przeszczepiający płuca, poradnia wrodzonych wad serca u dorosłych) [4].

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego podlega programowi lekowemu, który jest świadczeniem gwarantowanym. Leczenie w ramach programu odbywa się z użyciem innowacyjnych, drogich substancji czynnych, które nie są finansowane w ramach innych świadczeń gwarantowanych. Opis programu obejmuje:

- kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia,
- kryteria wyłączenia z programu,
- schemat dawkowania leków,
- sposób podawania leków,
- zestawienie badań diagnostycznych przeprowadzonych przy kwalifikacji pacjenta do programu oraz niezbędnych do monitorowania leczenia [27].

## 8. Podsumowanie

Mimo, że tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą nieuleczalną, postęp medycyny w ciągu ostatniej dekady umożliwił lepsze zrozumienie choroby, a co za tym idzie istotną poprawę metod terapii. Dostępne metody leczenia umożliwiają poprawienie jakości życia i przedłużają je. Większość terapii lekowych ma na celu zatrzymanie lub spowolnienie procesu powodującego blokowanie tętnic płucnych, będącego przyczyną wzrostu ciśnienia krwi. Skuteczność różnych rodzajów leczenia zależy od osoby. Przez cały czas opracowywane i testowane są też nowe leki, które w przyszłości pewnie uczynią z tej ciężkiej, śmiertelnej choroby - chorobę przewlekłą.



## Literatura

- [1] Sahni S., Ojrzanowski M., Majewski S., Talwar A., 2016. Pulmonary arterial hypertension: a current review of pharmacological management. *Pneumonol Alergol Pol*, 84: 47-61.
- [2] Kopeć G., Podolec P., 2016. Tętnicze nadciśnienie płucne - poradnik dla pacjentów. Promotion Plus s.c. Wyd.1.
- [3] Konopka M., Braksator M., 2013. Nadciśnienie płucne - postępy w diagnostyce i leczeniu. *Family Medicine & Primary Care Review*, 15, 4: 561-566.
- [4] Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)/Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, 2015. Zatwierdzone przez: (AEPC): Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku. *Kardiologia Polska*, 73, 12: 1127-1206.
- [5] Humbert M., O'Callaghana D. (red.). Tętnicze nadciśnienie płucne – zestawienie danych. European Lung Foundation, <http://www.europeanlung.org/assets/files/pl/publications/pah-pl.pdf>
- [6] Jasińska-Stroschein M., Orszulak-Michalak D., 2017. Nowe strategie farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej*, 71:577-588.
- [7] Magoń W., Kopeć G., 2017. Nadciśnienie płucne. *Medycyna Praktyczna dla lekarzy*: <https://www.mp.pl/nadcisnienieplucne/tetnicze/175064,nadcisnienie-plucne>
- [8] Newman J.H. 2005. Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 172:1072-1077.
- [9] Barnett Ch. F., Machado R.F., 2006. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vascular Health and Risk Management*, 2 (4): 411-422.
- [10] Torbicki A., 2015. Nadciśnienie płucne - coraz więcej nadziei. *Gazeta dla Lekarzy. Choroby rzadkie*. 09: 20-24.
- [11] Torbicki A., Kurzyńska M., 2018. Nadciśnienie płucne. *Medycyna praktyczna dla lekarzy*: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.21>
- [12] Szczeklik A., Gajewski P., 2010. *Kompedium Medycyny Praktycznej. Choroby wewnętrzne*. Wyd. MP, 278-282.
- [13] Wieteska M., 2015. Wszystko o Tętnicznym Nadciśnieniu Płucnym. *Informator dla Pacjentów*. [http://www.phapolska.org/wpcontent/uploads/2016/08/informator\\_dla\\_pacjentow\\_176x250\\_poprawka\\_press2.pdf](http://www.phapolska.org/wpcontent/uploads/2016/08/informator_dla_pacjentow_176x250_poprawka_press2.pdf)
- [14] Charakterystyka produktu leczniczego: <https://www.phapolska.org/leczenie-farmakologiczne-nadcisnienia-plucnego/SELEKSYPAG>
- [15] Charakterystyka produktu leczniczego: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002697/WC500160899.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf)
- [16] Charakterystyka produktu leczniczego: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/Document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003774/WC500207173.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/Document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003774/WC500207173.pdf)
- [17] Halawa B., 2005. Nadciśnienie tętnicze płucne. *Adv Clin Exp Med.*, 14, 6, 1253–1261
- [18] Lourenço A.P., Fontoura D., Henriques-Coelho T., Leite-Moreira A.F., 2011. Current pathophysiological concepts and management of pulmonary hypertension". *International Journal of Cardiology*, 1-12.
- [19] Charakterystyka produktu leczniczego: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140327128191/anx\\_128191\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140327128191/anx_128191_pl.pdf)

- [20] Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G., 2014. Farmakologia. Wyd 2. Elsevier Urban& Partner, Wrocław, s. 290.
- [21] Olszanecki R., Wołkow P., Jawień J., 2014. Farmakologia. Wyd I-2 dodruk. PZWL, Warszawa, s. 585.
- [22] Charakterystyka produktu leczniczego: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000638/WC500055840.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf)
- [23] Charakterystyka produktu leczniczego: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000401/WC500041597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf)
- [24] Nazzareno G., Marc H., Vachery J-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., 2015. Wytyczne ECS/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku. Kardiologia Polska, vol. 73, no. 12: 1127-1206.
- [25] Torbicki A.: Komentarz. W: Referowska M., Leśniak W., 2016. Rozpoznawanie i leczenie nadciśnienia płucnego: podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology i European Respiratory Society 2015. Medycyna Praktyczna, 1: 34-35-zalecenia nefarmakologiczne.
- [26] Kloza M., Baranowska-Kuczko M., Pędzińska-Betiuk A., Jackowski K., Kozłowska H., 2014. Teoria serotoninowa a tętnicze nadciśnienie płucne. Postepy Hig Med Dosw, 68: 738-748.
- [27] Program lekowy: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 127, 127.0) <https://www.gov.pl/attachment/ce86df83-c681-42c3-af69-a89438e4b362>