

Současný stav a perspektivy terapie chronické plicní hypertenze

MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, Praha

Centrum pro plicní hypertenzi

Plicní hypertenze může komplikovat řadu chorob a tak může být způsobena množstvím mechanismů od prosté pasivní elevace tlaku v plicnici až po závažná primární onemocnění plicních cév. V posledních dvou desetiletích je zvýšený zájem o problematiku plicní hypertenze dán především terapeutickými možnostmi. Současná specifická léčba plicní arteriální hypertenze (PAH) zahrnuje blokátory kalciových kanálů, prostanoidy, antagonisty endotelinových receptorů a inhibitory fosfodiesterázy 5. K nově studovaným experimentálním léčebným možnostem u PAH patří agonisté receptorů pro prostacyklin, aktivátory a stimulanty solubilní guanylát cyklázy, statiny, antagonisté receptorů pro serotonin a blokátory serotoninového transportéru, inhibitory Rho-kinázy, vazoaktivní intestinální peptid nebo inhibitory tyrozin kinázy. Intenzivně se hledají rovněž možnosti uplatnění specifické farmakoterapie u některých nemocných s plicní hypertenzí při srdečních a plicních onemocněních. Léčbou volby u chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH) je endarterektomie plicnice u pacientů s chirurgicky dosažitelnou trombotickou obstrukcí. U pacientů, kteří nejsou kandidáty chirurgické léčby, může alternativu představovat farmakoterapie. Dosud provedené klinické studie v této indikaci však přesvědčivý efekt medikamentózní léčby neprokázaly. Jako slibný se v poslední době jeví stimulant solubilní guanylát cyklázy riociguat.

Klíčová slova: plicní hypertenze, specifická léčba, prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5, experimentální léčebné možnosti.

Current status and perspectives of treatment for chronic pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension can complicate numerous conditions, and as such can be caused by a number of mechanisms, ranging from a simple passive pressure elevation in the pulmonary artery to severe primary diseases of the pulmonary vessels. The recent increase in interest in the issue of pulmonary hypertension results, in particular, from the treatment options. Current specific treatment for pulmonary arterial hypertension (PAH) includes calcium channel blockers, prostanoids, endothelin receptor antagonists, and phosphodiesterase-5 inhibitors. Newly investigated experimental treatment options for PAH include prostacyclin receptor agonists, soluble guanylate cyclase activators and stimulators, statins, serotonin receptor antagonists and serotonin transporter blockers, Rho kinase inhibitors, vasoactive intestinal peptide or tyrosine kinase inhibitors. Options of using specific pharmacotherapy in some patients with pulmonary hypertension in heart and lung diseases are also being intensively sought. Pulmonary endarterectomy is the treatment of choice for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in patients with a surgically accessible thrombotic obstruction. In patients who are not suitable for surgical treatment, pharmacotherapy may be an alternative. However, the clinical trials conducted so far have not shown a consistent effect of medical treatment in this indication. Recently, the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat has shown promise.

Key words: pulmonary hypertension, specific treatment, prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, experimental treatment options.

Interv Akut Kardiolog 2012; 11(3–4): 149–152

Úvod

Současná klinická klasifikace rozeznává celkem 6 základních skupin chronické plicní hypertenze. První skupinu představuje plicní arteriální hypertenze (PAH), samostatně (jako skupina 1) je vyčleněna plicní venookluzivní nemoc a plicní kapilární hemangiomatóza. Další skupiny jsou označovány jako plicní hypertenze při srdečních onemocněních, plicní hypertenze při plicních onemocněních a/nebo hypoxii, chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH). Poslední skupina zahrnuje chronické plicní hypertenze z jiných nebo nejasných příčin (při některých hematologických, systémových a metabolických chorobách a dále při vrozených srdečních vadách jiných než s levo-pravým zkratem) (1).

V patofyziologii rozvoje hypertenzních cévních změn, které se nevyskytují specificky jen u PAH, ale také u CTEPH nebo u dysproporcionálních plicních hypertenzí u plicních a srdečních onemocnění, se podle tradičních představ kombinují faktory genetické s vlivy zevními. U PAH je znám dokonce familiární výskyt u nosičů mutace v genu BMPR2 (Bone morphogenetic protein receptor 2), který patří do rodiny receptorů pro TGF-beta (Transforming growth factor – beta). Většina dokumentovaných mutací vede k předčasné terminaci translace proteinu a tím k poruše jeho funkce. U zdravých jedinců BMP inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu buněk hladkého svalstva ve stěně plicních arterií a na buňky endoteliální má účinek antiapop-

totický. U nemocných s PAH má BMP na buňky hladkého svalstva účinek proliferativní a proapoptotický účinek je zesílen. Antiapoptotický účinek na buňky endoteliální se mění rovněž v proapoptotický.

Na vlastním rozvoji hypertenzních změn na plicních cévách se podílí relativní nadprodukce faktorů s účinky vazokonstrikčními, růstovými a trombogenními nad faktory s účinky vazodilatačními, antiproliferačními a antitrombotickými při endoteliální dysfunkci. V posledních letech se ukazuje, že významnou roli v těchto změnách může hrát také signální cesta spojená s aktivitou Rho-kinázy. Aktivace Rho-kinázy vede k vazokonstrikci, mimo jiné také v důsledku navození down-regulace endoteliální NO syntázy. Na

Tabulka 1. Přehled současných specifických léků u PAH

Bosentan (Tracleer)	antagonista receptorů pro endotelin
Ambrisentan (Volibris)	antagonista receptorů pro endotelin
Sildenafil (Revatio)	inhibitor fosfodiesterázy 5
Tadalafil (Adcirca)	inhibitor fosfodiesterázy 5
Beraprost	prostanoid
Iloprost (Ventavis)	prostanoid
Epoprostenol (Flolan)	prostanoid
Treprostinil (Remodulin)	prostanoid

Tabulka 2. Přehled nově studovaných léků u PAH

NS-304 (selexipag)	agonista receptoru pro prostacyklin
Macitentan	tkáňově specifický antagonist receptorů pro endotelin
Riociguat	stimulátor solubilní guanylát cyklázy
Fluoxetin	inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
Fasudil	inhibitor Rho-kinázy
Vazoaktivní intestinální peptid	neurotransmitter
Imatinib	inhibitor tyrozin kinázy
Sorafenib	inhibitor tyrozin kinázy

zvířecím modelu inhibice Rho-kinázy zmírňuje monokrotalinem nebo hypoxií navozenou plicní hypertenzi, snižuje napětí a proliferaci hladkých svalových buněk a inhibuje migraci zánětlivých elementů (2).

U CTEPH hrají rovněž hypertenzní změny na plicních cévách významnou roli vedle mechanické obstrukce organizovaným trombotickým materiálem. Vysvětlují progresi plicní hypertenze a dysfunkci pravé komory srdeční i při absenci recidivy plicní embolie, dále opakovaně pozorovanou diskrepanci mezi obstrukcí plicních cév dokumentovanou zobrazovacími metodami a tíží plicní hypertenze, redistribuci krevního toku po úspěšné endarterektomii plicnice z oblastí bez trombotické obstrukce do oblastí čerstvě endarterektomovaných a konečně perzistující plicní hypertenzi u 10–30 % nemocných po chirurgické intervenci. Mikrovasculární postižení se může u CTEPH manifestovat trojím způsobem: jako obstrukce malých subsegmentálních elastických plicních arterií, nebo jako arteriopatie malých muskulárních arterií distálně od elastických plicních arterií nepostižených obstrukcí a konečně jako arteriopatie distálně od elastických plicních arterií postižených trombotickou

obstrukcí částečně nebo zcela. Jednotlivé mechanismy se mohou vzájemně kombinovat.

Určení míry mikrovasculárního postižení u CTEPH je zásadní před indikací endarterektomie, protože jeho významnější přítomnost může být příčinou významné reziduální plicní hypertenze po výkonu. K posouzení je zásadní konfrontace tíže plicní hypertenze s nálezy ze zobrazovacích vyšetření.

Specifická farmakoterapie PAH

Intenzivní rozvoj farmakoterapie PAH v posledních 20 letech je nepochybně příčinou značného zájmu o toto onemocnění, které bylo dříve prakticky neléčitelné a dnes je relativně dobře terapeuticky ovlivnitelné. Léky užívané v terapii PAH jsou charakterizovány nejen účinky vazodilatačními, ale také působením na progresi remodelačních změn (tabulka 1) (3). Perspektivním cílem farmakoterapie je však nejen remodelaci zpomalit, ale rovněž ji zvrátit a indukovat dere remodelaci (tabulka 2).

Blokátory kalciových kanálů

Léčba vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů (zejména nifedipin a diltiazem) je indikována pouze v případě zachovalé vazoreaktivity. Pozitivní vazodilatační test pozorujeme maximálně u 10 % nemocných s idiopatickou PAH a podstatně méně často u PAH asociované s ostatními stavy. Dlouhodobé odpovědi na vazodilatační léčbu blokátory kalciových kanálů, která je charakteristická mj. zlepšením symptomů do stadia NYHA I a II, dosáhneme pouze asi u poloviny akutních respondérů (4).

Prostanoidy a agonisté receptorů pro prostacyklin

Syntetický analog prostacyklinu epoprostenol byl poprvé použit pro léčbu PAH v 80. letech 20. století a zůstává jediným lékem užívaným u PAH, který prokazatelně zlepšuje prognózu již během několika měsíců léčby, zejména u pacientů v klinickém stadiu NYHA IV (5). Limitem léčby je složitý způsob aplikace kontinuálně do centrální žíly vzhledem k velmi krátkému biologickému poločasu preparátu.

Kontinuální nitrožilní infuzí lze podávat také iloprost a treprostinil. Obě tato analoga prostacyklinu mají ve srovnání s epoprostenolem větší stabilitu a delší biologický poločas. Postrádáme však relevantní srovnání zejména jejich dlouhodobého účinku s epoprostenolem.

Treprostinil umožňuje díky své stabilitě subkutánní podání. Dlouhodobý efekt podkožně podávaného treprostinilu je srovnatelný s léč-

bou intravenózním prostanoidem (6). Limitem však je lokální bolestivá reakce v místě podkožní infuze. Vyskytuje se až u 85 % léčených a v řadě případů vede k přerušení léčby.

Inhalační léčba u PAH je možná iloprostem a treprostinilem. Hemodynamický účinek obou přípravků je však po inhalaci relativně krátký (30–45 minut u iloprostu a 60–120 minut u treprostinilu). To vede k nutnosti řady inhalací za den (6–9 u iloprostu, 4 u treprostinilu). Přesto zůstává část dne dostatečně léčbou nepokryta. To může vysvětlit otazný dlouhodobý účinek inhalačně aplikovaných prostanoidů (7).

K perorální léčbě je určen beraprost, testován je treprostinil. Účinek beraprostu spočívající ve zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí je doložen po 3 a 6 měsících léčby, při déletrvající monoterapii však již není přesvědčivý (8). Beraprost je pro léčbu PAH zaregistrován v Japonsku a Korei, kde je v současné době dostupný také beraprost s prodlouženým uvolňováním.

U PAH je v současné době testován agonista prostacyklinového receptoru. Aktivní metabolit látky NS-304 (selexipag) má biologický poločas zhruba 10 hodin a předpokládá se, že její podání bude spojeno s nižším výskytem nežádoucích účinků typických pro prostanoidy (flush, bolesti hlavy, nauzea, průjmy, bolesti čelistí).

Antagonisté receptorů pro endotelin

Endotelin-1 (ET-1) hraje zásadní roli v regulaci kardiovaskulárního systému, respiračního systému a v regulaci metabolismu vody a iontů. ET-1 vedle vazokonstrikce indukuje hypertrofii a hyperplazii různých buněk, proliferaci fibroblastů, produkci extracelulární matrix a rovněž aktivuje mechanismy zánětlivé reakce. Aktivovaný endotelinový systém u PAH lze ovlivnit duální nebo selektivní bloádou endotelinových receptorů.

Existuje rozsáhlá klinická evidence o účinnosti jak duální blokády bosentanem, ale i selektivní blokády receptoru ETA ambrisentanem (9, 10). Oba preparáty byly testovány v relativně krátkých randomizovaných klinických studiích (maximální doba trvání studie byla 18 týdnů) a byly registrovány pro léčbu PAH. Léčba těmito přípravky vede ke srovnatelnému zlepšení hemodynamických parametrů a ke srovnatelnému prodloužení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí. Rovněž jednoleté přežití při léčbě antagonisty receptorů pro endotelin je podobné a pohybuje se kolem 95 %.

Jednotliví antagonisté receptorů pro endotelin se liší v bezpečnostním profilu a v interakci se současně podávanými dalšími přípravky. Hepatopatie se vyskytuje častěji při léčbě bosen-

tanem, méně často při léčbě ambrisentanem. Obe léky jsou teratogenní. K retenci tekutin dochází při léčbě bosentanem i ambrisentanem. Bosentan potencuje metabolismus warfarinu a sildenafilu. Lékové interakce mezi ambrisentanem, sildenafilem a warfarinem se nevyskytují.

Macitentan je nový tkáňově specifický duální antagonist receptorů pro endotelin (11). V současné době je u PAH testován v multicentrické klinické studii.

Inhibitory fosfodiesterázy 5

Inhibice degradace cGMP (cyklický guanosin monofosfát) jako druhého posla v regulační kaskádě NO (oxid dusnatý) zesiluje relaxaci hladkých svalových vláken a vazodilataci navozenou cGMP.

Sildenafil je potentní inhibitor fosfodiesterázy 5 (PDE-5) specifické k cGMP. U pacientů s PAH v klinickém stadiu NYHA II a III byl testován v rozsáhlé multicentrické randomizované a placebem kontrolované studii (12). V léčené skupině při dávkování 3 × denně 20, 40 nebo 80 mg zlepšil po 12 týdnech funkční zdatnost a hemodynamické parametry. Zlepšení funkční zdatnosti přetrvává i po 12 měsících. Ve většině případů však je nutné zvýšit dávku na 3 × denně 80 mg. Z dlouhodobého sledování je také zřetelný příznivý vliv sildenafilu na přežívání nemocných, nejedná se však o efekt zaregistrované dávky 20 mg, ale u většiny pacientů o efekt dávky vyšší.

Tadalafil je zaregistrován pro léčbu PAH v dávce 40 mg 1 × denně (13).

Přímé srovnání účinku sildenafilu a tadalafilu, kromě srovnání akutního hemodynamického efektu, není k dispozici. Sildenafil, na rozdíl od tadalafilu, inhibuje i PDE-1, která se podílí na proliferaci buněk hladkého svalstva v cévní stěně. Není známo, zda tato skutečnost může být klinicky relevantní.

Stimulátory a aktivátory solubilní guanylát cyklázy

Solubilní guanylát cykláza hraje klíčovou roli v aktivaci cGMP v signální cestě NO. Stimulátory zesilují účinek NO na guanylát cyklázu, zatímco aktivátory mohou indukovat vazodilataci i bez působení NO. V experimentu stimulátory i aktivátory příznivě ovlivňují remodelaci. Ve fázi klinického výzkumu u nemocných s PAH, CTEPH a s některými formami plicní hypertenze u onemocnění levého srdce je perorální stimulátor solubilní guanylát cyklázy riociguat (14). Jeho podání vede k poklesu tlaku v plicnici a ke zvýšení srdečního výdeje.

Statiny

Na zvířecím modelu vede vysoká dávka simvastatinu k příznivému ovlivnění remodelace

v plicních cévách. V klinice by tak bylo možné od léčby statiny očekávat spíše zpomalení progresu onemocnění, než zlepšení hemodynamiky a funkční kapacity.

Antagonisté receptorů pro serotonin a blokátory serotoninového transportéru

V preklinické fázi výzkumu je několik látek ovlivňujících serotoninový receptor, žádný z nich však zatím není testován v klinické studii. V léčbě PAH se rovněž zkouší selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (fluoxetin).

Inhibitory Rho-kinázy

Inhibitor Rho-kinázy fasudil se jeví jako slibný na zvířecích modelech plicní hypertenze. U nemocných s PAH lze významnějšího účinku dosáhnout především kombinací s podáním prostanoidů (15). Širší klinické využití fasudilu však může být komplikováno nefrotoxitou.

Vazoaktivní intestinální peptid

Vazoaktivní intestinální peptid (VIP) inhibuje agregaci trombocytů, proliferaci buněk hladkého svalstva a má významné vazodilatační účinky. Na malé skupině nemocných s PAH je dokumentováno zlepšení funkčních a hemodynamických parametrů po podání 4 × 50 µg VIP denně. Byl testován i akutní hemodynamický účinek inhalace 100 µg VIP (16).

Inhibitory tyrozin kinázy

Inhibitory tyrozin kinázy se jeví jako slibné v navození deremodelace v plicních arteriolách u pacientů s PAH, především ovlivněním apoptózy. Imatinib užívaný v léčbě chronické myeloidní leukemie inhibuje rovněž tyrozin kinázu receptoru pro růstový faktor derivovaný z destiček (PDGF) a tak ovlivňuje proliferaci buněk hladkého svalstva v cévní stěně. Imatinib není vazodilatátor, přesto je na několika případech nemocných s pokročilou PAH doložen jeho příznivý vliv i na hemodynamiku (17). Jako nadějný se u PAH jeví rovněž sorafenib, který je používán také v protiládové léčbě. Předmětem pečlivého testování musí být také bezpečnost případné léčby inhibitory tyrozin kinázy u PAH.

Specifická vazodilatační léčba u plicní hypertenze při srdečních onemocněních

Specifická vazodilatační léčba antagonisty receptorů pro endotelin a prostanoidy u nemocných s plicní žilní hypertenzí byla dosud zkoušena neúspěšně. Příčinou je zřejmě zlepšení žilního

návratu a zvýšení srdečního výdeje při terapii. To může vést k dalšímu nárůstu levostranných plicních tlaků a k selhání levé komory.

V poslední době však existují sdělení o příznivém účinku sildenafilu na redukcii plicní cévní rezistence, zejména u kandidátů transplantace srdce. Přetrvávající vyšší plicní cévní rezistence na vrcholu vazodilatačního testu je totiž zásadní překážkou transplantace srdce (18). U nemocných s chronickým levostranným srdečním selháním vede chronická léčba sildenafilem ke zlepšení funkční kapacity a klinického stavu (19).

I u pacientů s chronickým levostranným srdečním selháním se ukazuje, že významnou roli v patofyziologii jejich plicní hypertenze může hrát aktivace Rho-kinázy a její inhibice může představovat určitou terapeutickou naději.

Perorální stimulátor solubilní guanylát cyklázy riociguat je v současné době zkoušen u pacientů se systolickou a diastolickou dysfunkcí levé komory s plicní hypertenzí.

U nemocných rezistentních k farmakoterapii a nevhodných k resynchronizační terapii lze indikovat mechanické srdeční podpory, které slouží ke zvládnutí akutního zhoršení nebo jako most k transplantaci. Zlepšení symptomů je u těchto nemocných provázeno poklesem tlaku v plicnici.

Specifická vazodilatační léčba u plicní hypertenze při plicních onemocněních

Přestože plicní hypertenze představuje časťou komplikaci plicních onemocnění, dosud nemáme žádná relevantní data, která by ukazovala na smysluplnost indikace specifické vazodilatační léčby u těchto pacientů. Určitou výjimkou mohou být pacienti s nepřiměřeně těžkou plicní hypertenzí (střední tlak v plicnici > 35 mmHg), kde příčina plicní hypertenze nemusí být pouze v základním plicním onemocnění, ale i v jiném koinciduujícím onemocnění (PAH, CTEPH, syndrom obstrukční spánkové apnoe). V případě podezření, že koinciduje PAH, lze o specifické farmakoterapii uvažovat.

Léčba CTEPH

Po stanovení diagnózy CTEPH je indikována chronická antikoagulační léčba s cílovým INR 2,5 až 3. Již samotná antikoagulační léčba může někdy vést ke zlepšení hemodynamiky a funkční zdatnosti. Pokud po tříměsíční antikoagulační léčbě přetrvává významnější plicní hypertenze a pacient je symptomatický, je nutno uvažovat o možnosti chirurgické léčby (endarterektomie plicnice, PEA). Po výkonu je nutná doživotní antikoagulace.

Akceptovatelná časná mortalita PEA je do 10%. Riziko výkonu zvyšuje splenektomie, ventrikuloatriální spojky pro léčbu hydrocefalu, plicní cévní rezistence nad 12 Woodových jednotek. Po operaci je nutno sledovat nemocného alespoň 12 měsíců v operujícím centru, neboť maximální efekt PEA lze očekávat zhruba do 6 měsíců od výkonu.

Efekt specifické farmakoterapie je naprosto nesrovnatelný s efektem chirurgické léčby pomocí PEA (20). Teoretickou indikací může být kontraindikace PEA pro periferní postižení, přítomnost významných přidružených chorob, přítomnost reziduální plicní hypertenze po PEA. Dosud neúspěšně byl zkoušen bosentan, iloprost a sildenafil. V současné době probíhá rozsáhlá randomizovaná klinická studie s riociguatem u pacientů s inoperabilní CTEPH a reziduální plicní hypertenzí po PEA.

Transplantace plic může představovat řešení pro nemocné po neúspěšné PEA nebo refrakterní k farmakoterapii, případně nevhodné k PEA. Dlouhodobé přežívání po transplantaci je podstatně horší než po PEA.

Balonková angioplastika není alternativou PEA a je stále spíše metodou experimentální. Její širší uplatnění zatím brání zejména řada komplikací (především krvácení do plic a plicní edém).

Situace v ČR

Pacienti s PAH jsou v České republice systematicky centralizováni od roku 1999. V současné době je léčba soustředěna do 3 specializovaných center (Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Institut klinické a experimentální medicíny v Praze a Fakultní nemocnice v Olomouci). Na dalších 2 pracovištích jsou sledováni nemocní s vrozenou srdeční vadou v dospělosti (Nemocnice Na Homolce v Praze, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice). K dispozici je kromě konvenční léčby celé spektrum specifické farmakoterapie. Ke konci roku 2011 bylo specifickou farmakoterapií v ČR léčeno zhruba 400 nemocných.

Program endarterektomie plicnice u CTEPH je rozvíjen v Kardiocentru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze od roku 2004. Do konce

roku 2011 bylo diagnostikováno téměř 400 nemocných s CTEPH. Bylo provedeno celkem 186 endarterektomií plicnice včetně řady operací u nemocných ze Slovenska. Po operaci dochází prakticky k normalizaci hemodynamických parametrů. Mortalita 4,8% je srovnatelná s výsledky nejlepších světových pracovišť.

Závěr

Syndrom plicní hypertenze nadále zůstává situací, která potenciálně spěje k selhání pravé komory srdeční a ke smrti. Ačkoli jsme svědky mnoha pokroků v poznání mechanismů vzniku plicní hypertenze, dnes dostupná farmakoterapie není léčbou kauzální a navíc je prokazatelně účinná jen u PAH.

Perspektivně se velké naděje vkládají do kombinačních schémat, do nových forem podávání již známých léků a do vývoje nových přípravků. Cílem terapeutických snah bude také dysfunkce pravé komory srdeční, která je rozhodující pro osud nemocných. Velkou výzvou jsou vedle PAH další skupiny chronické plicní hypertenze, které by mohly podobně jako PAH být cílem farmakoterapeutické intervence, pro kterou však zatím v těchto případech postrádáme relevantní klinickou evidenci.

Literatura

- Galie 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): 2493–2537.
- Fukumoto Y, Tawara S, Shimokawa H. Recent progress in the treatment of pulmonary arterial hypertension: Expectation for rho-kinase inhibitors. *Tohoku J Exp Med* 2007; 211: 309–320.
- McGoon MD, Garvan CK. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(2): 191–207.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–301.
- Barst RJ, Galie N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; 28: 1195–1203.

- Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 1895–1902.
- Barst RJ, McGoon MD, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119–2125.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
- 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.
- Iglarz M, Binkert C, Morrison K, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327: 736–745.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157.
- Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903.
- Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 785–792.
- Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, et al. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels* 2010; 25: 144–149.
- Leuchte HH, Baezner C, Baumgartner RA, et al. Inhalation of vasoactive intestinal peptide in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 1289–1294.
- Souza R, Sitbon O, Parent F, et al. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2006; 61: 736.
- Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, et al. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: to transplant or not to transplant. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1770–1773.
- Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: Results of a 1-year, prospective, randomized placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 8–17.
- Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 594–600.

Článek přijat redakcí: 1. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 27. 4. 2012

MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.

*II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK
Centrum pro plicní hypertenzi
U Nemocnice 2, 128 02 Praha 2
jansapavel@yahoo.com*