

Léčba plicní arteriální hypertenze

Hikmet Al-Hiti, Adrian Reichenbach, Vojtěch Melenovský

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Plicní hypertenze (PH) je definována jako abnormální vzestup krevního tlaku v plicnici, tedy hodnota středního tlaku v plicnici (mPAP) ≥ 25 mmHg. Může se vyskytovat při vlastním postižení plicních cév jako plicní arteriální hypertenze (PAH) či v rámci sekundární příčiny v důsledku chronického srdečního selhání, respiračního onemocnění či jiných příčin. PAH je způsobena zvýšením plicní cévní rezistence (prekapilární forma PH) se zvýšením tlaku v plicnici a normálním tlakem v levé síni nebo v zaklínění. Současná farmakoterapie PAH zahrnuje blokátory kalciových kanálů, prostanoidy, inhibitory fosfodiesterázy 5, antagonisty endotelinových receptorů. Pouze nemocní s pozitivním testem akutní vazoreaktivity jsou indikováni k léčbě vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů. V případě negativního testu vazoreaktivity je indikována moderní terapie.

Klíčová slova: prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5.

Management of pulmonary arterial hypertension

Pulmonary hypertension (PH) is defined as an abnormal increase in pulmonary artery pressure, i.e. a mean pulmonary artery pressure (mPAP) ≥ 25 mm Hg. It can occur as pulmonary arterial hypertension (PAH) when the pulmonary vessels are involved or it can be due to a secondary cause as a result of chronic heart failure, respiratory disease, or other aetiology. PAH is caused by increased pulmonary vascular resistance (precapillary form of PH) with an increase in pulmonary artery pressure and normal left atrial pressure or pulmonary artery occluded pressure. Current pharmacotherapy of PAH includes calcium channel blockers, prostanoids, phosphodiesterase-5 inhibitors, or endothelin receptor antagonists. Treatment with high doses of calcium channel blockers is only indicated in patients with a positive acute vasoreactivity test result. In the case of a negative vasoreactivity test result, modern therapy is indicated.

Key words: prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors.

Interv Akut Kardiolog 2014; 13(3): 138–140

Úvod

Léčba PH je neúspěšnější, jestliže se podaří identifikovat a odstranit její příčinu ještě před ireverzibilním poškozením plicního cévního řečiště. U nemocných, u kterých odstranění vyvolávající příčiny není možné nebo u kterých je příčina neznámá (idiopatická PAH), je terapie zaměřena na snížení plicního cévního odporu a zlepšení kardiální a cirkulační odpovědi na tlakové přetížení pravé komory srdeční. Účinného snížení plicní cévní rezistence může být dosaženo pouze tehdy, je-li identifikováno místo zvýšeného odporu. Tedy, jestli je příčinou plicní hypertenze levostranné srdeční selhání se sekundárním zvýšením tlaků v levé síni, léčba levostranného selhání bude snižovat tlak v plicnici. Jestliže je příčinou PH snížení celkového průřezu plicního cévního řečiště, podávají se léky s vazodilatačním účinkem.

Současná terapie PAH

V terapii PAH došlo v posledních 20 letech k výraznému pokroku. V 80. letech minulého století bylo ve snaze o ovlivnění PAH testováno mnoho vazodilatátorů. Ukázalo se, že účinku dosahují pouze vysoké dávky blokátorů kalciových kanálů (CCB) a že z léčby profitoval pouze malý počet pacientů. Byli to nemocní – respondéři, u kterých byla prokázána plicní vazoreaktivita při akutním testování. Antikoagulační léčba byla

doporučována na základě retrospektivního sledování. Hlavním pilířem léčby se v 90. letech stal prostacyklin. Ve stejném období byly prezentovány nekontrolované studie s atrální septostomií a transplantací plic. V současné době existují nová farmaka – antagonisté endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5, kterými můžeme ovlivnit nejen symptomy PAH, ale také prognózu těchto závažně nemocných pacientů.

Akutní test plicní vazoreaktivity

Nemocní s PAH, kteří mají akutní test plicní vazoreaktivity pozitivní, profitují z léčby CCB. V minulosti byla podávána různá vazodilatační k zjištění plicní vazoreaktivity, byly používány různé definice k určení pozitivnosti testu. V současnosti je pozitivita testu definována poklesem středního tlaku v plicnici (mPAP) ≥ 10 mmHg či pokles mPAP < 40 mmHg se vzestupem či nezměněnou hodnotou minutového srdečního výdeje. V roce 1992 byla prezentována práce s akutním testováním plicní vazoreaktivity u 64 pacientů s IPAHA, kterým byly podávány CCB. Pozitivní test byl hodnocen při poklesu mPAP a plicní vaskulární rezistence (PVR) o 20%. Respondéři byli následně léčeni vysokými dávkami CCB. Tato skupina měla 94% přežívání po 5 letech (1). Nicméně akutní testování s CCB může vést ke zhoršení klinického a hemodynamického stavu u paci-

enta, který není respondér, hlavně v důsledku dlouhého poločasu eliminace CCB. Po několika závažných komplikacích při testování PH pomocí CCB byl další vývoj zaměřen na podávání krátko působících vazodilatátorů. V roce 1993 byl u 44 nemocných s IPAHA akutní test prováděn pomocí i.v. epoprostenolu (2). Zahajovací dávka byla 1 ng/kg/min, další zvyšování dávky bylo o 1–2 ng/kg/min každých 5–15 min do maximální dávky 12 ng/kg/min. Pokles plicní vaskulární rezistence o 30% a pokles mPAP o 10% byl hodnocen jako pozitivní. Tito nemocní (13 z 44 pacientů, 30%) byli dále léčeni dlouhodobě CCB. Adenosin způsobuje koronární vazodilataci, pokles systémové vaskulární rezistence (SVR), relaxaci malých svalových buněk včetně plicních arterií. Schrader s kolektivem podával při akutním testování i.v. adenosin v dávce 50 ug/kg/min a po 2 minutách zvyšoval dávku o 50 ug/kg/min do maximální dávky 500 ug/kg/min. Následně byla plicní reaktivita testována nifedipinem. Tam, kde nebyla zjištěna reaktivita po podání i.v. adenosinu, nebyla také přítomna po podání nifedipinu (3).

Vzhledem k tomu, že podávání epoprostenolu a adenosinu vede k poklesu SVR a systémové hypotenzi, hledala se selektivnější vazodilatační plicního řečiště. V roce 1998 byla prezentována práce u 33 pacientů s IPAHA, kterým byl podáván NO (10 ppm). Pozitivní test byl hodnocen pokle-

sem mPAP a PVR o 20%. Deset nemocných mělo pozitivní test, následně 9 pacientům byl podán akutně CCB bez komplikací. U nemocných, kde nebyla prokázána vazoreaktivita po podání NO, nebyl pozitivní test ani po podání CCB (4).

Při akutním podávání byl také studován inhalační iloprost, kyslík, i.v. epoprostenol a i.v. iloprost. Epoprostenol a i.v. iloprost měl podobné hemodynamické výsledky. Inhalačním iloprostem byla potvrzena selektivita účinku na plicní řečiště, došlo k poklesu PVR a PAP bez poklesu SVR. Tato studie prokázala, že inhalační iloprost, stejně jako i.v. podávání epoprostenolu a inhalace NO, identifikuje respondéry k léčbě CCB (5).

Blokátory kalciových kanálů

V roce 1992 byly prezentovány výsledky prospektivní, nerandomizované studie s vysokými dávkami CCB u pacientů s IPAH. Přechování po 1, 3 a 5 letech bylo u respondérů 94%, 94% a 94% zatímco u non-respondérů bylo 68%, 47% a 38%. Nebyly nikdy provedeny randomizované klinické studie s CCB pro IPAH. Nejčastěji je podáván nifedipin a diltiazem ve vysokých dávkách (nifedipin 120–240 mg/den, diltiazem dávka 240–720 mg/den). Hlavní limitací je systémová hypotenze, perimaleolární otoky dolních končetin a u nifedipinu bradykardie (1). Pouze 10% nemocných s IPAH jsou respondéři a tak můžou být léčeni CCB (6).

Antikoagulační terapie

U nemocných s PAH byl potvrzen prokoagulační stav a nález trombózy in situ (7). Doporučuje se antikoagulační léčba s hodnotami INR 1,5–2,5. Kontraverzní je antikoagulační terapie u nemocných se systémovým onemocněním a vrozenými srdečními vadami (VVS). U sklerodermie je zvýšené riziko krvácení do gastrointestinálního traktu, u VVS hrozí hemoptýza. V randomizovaných studiích byla antikoagulační léčba podávána u 51–86% pacientů, kteří byli zařazeni do studie. Nejvíce u nemocných s IPAH ve stadiu NYHA III.–IV. st., nejméně u pacientů se sklerodermií.

Diuretika

Jsou indikována u manifestního pravostranného srdečního selhání. V registrech nových randomizovaných studií jsou podávána u 49–70% nemocných. Není doporučena dávka ani diuretická skupina. Jedná se o léčbu symptomatickou.

Balonková atriální septostomie

Vede k okamžitému poklesu tlaku v pravé síni, zvýšení minutového výdeje a krátkodobému

zlepšení tolerance zátěže. Balonková septostomie se v současné době považuje za metodu paliativní či k překonání časového intervalu do transplantace plic. Vzhledem k tomu, že výkon je provázen mortalitou okolo 16% a 1roční přežívání je menší než 40% (8), ve vyspělých zemích se od tohoto výkonu již opouští.

Transplantace plic

První kombinovaná transplantace srdce a plic byla provedena u pacienta s IPAH. Výsledky tohoto náročného postupu však nejsou povzbuzující. Proto bývají v současnosti indikovány pouze pacienti s dysfunkcí pravé komory srdeční. Jinak je v popředí indikace transplantace jedné plíce či obou plic (preferenze obou plic). Jednoroční mortalita je 35% (9).

Syntetický prostacyklin a jeho analoga

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

Efekt i.v. epoprostenolu byl potvrzen třemi nezaslepenými kontrolovanými studiemi u nemocných s IPAH (12) a PAH se sklerodermií (13). Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu prostacyklinu (3–5 min) je nutná trvalá kontinuální intravenózní terapie, která může mít řadu komplikací. Patří mezi ně lokální celulitida, vznik septikémie, artralgie, pokles systémového tlaku a v neposlední řadě i tachyfyaxe. Proto již existují alternativní formy podávání, využívající stabilních analogů prostacyklinu.

Treprostinil je stabilní analog prostacyklinu s biologickým poločasem okolo 3 hod. Hypotéza, že účinek treprostinilu je podobný jako i.v. podávání epoprostenolu, byla potvrzena při akutním hemodynamickém testování (14). V období od 11/1998 do 10/1999 ve 24 centech v Severní Americe a 16 centech v Evropě, Austrálii a Izrael. Do této studie bylo zařazeno 469 pacientů s vysokou hodnotou plicní rezistence na podkladě PAH. Výsledky prokázaly zvýšení tolerance zátěže, zlepšení symptomů a příznivé ovlivnění hemody-

namiky. Hlavní nežádoucí reakcí je lokální bolestivost v místě subkutánní aplikace v prvních 5–7 dnech od zahájení infuze (15).

Beraprost sodný je první chemicky stabilní orální analog prostacyklinu (16). Vstřebává se velmi rychle, za 30 min se objevuje peak koncentrace, biologický poločas je 35–40 min (17). Beraprost je v Japonsku podáván nemocným s PAH od roku 1995. Výsledky retrospektivní studie nemocných s iPAH, kteří byli sledováni po dobu 3 let, prokázaly zlepšení přežívání nemocných (18).

Iloprost je chemicky stabilní analog prostacyklinu, aplikovatelný intravenózně či aerosolem, tedy inhalační cestou. Biologický poločas je 20–2 min (19). Akutní inhalace iloprostu u nemocných s IPAH má větší vazodilatační efekt na plicní řečiště než inhalační NO (20). Podává se 6–9× denně. Prezentována byla mezinárodní multicentrická studie, kde bylo zařazeno 203 pacientů s PAH. Studie prokázala zlepšení tolerance zátěže, zmírnění symptomů a u nemocných s iPAH k poklesu PVR (21).

Blokátory endotelinových receptorů

Endotelin-1 je produkovan endotelialními buňkami a je považován za nejsilnější endogenní vazokonstriktor (22). Faktory, které stimulují uvolňování endotelinu 1, jsou mnohočetné: pulzatilní stres, pH, hypoxie, angiotenzin II, trombin, cytokiny a růstový faktor. Endotelin působí prostřednictvím receptorů ET-1 (na oba pod receptory ETA a ETB), které byly nalezeny téměř ve všech buňkách, včetně malých svalových buněk cévních. Je prokázáno, že zvýšené hladiny endotelinu-1 mají vztah k přítomnosti a stupni PH. Byly vyvinuty blokátory endotelinových receptorů, z nichž nejznámější je bosentan.

Bosentan účinkuje jak na ETA, tak i ETB receptory (ERAs), je tedy duální endotelinový antagonist. S bosentanem byla provedena řada studií, z nichž největší je BREATHE-1. Do této studie bylo zařazeno 213 pacientů s IPAH a PH sdružená se systémovým onemocněním. Podávání bosentanu vedlo ke zvýšení tolerance zátěže, zmírnění dyspnoe a zlepšení celkové kvality života. Lék byl dobře tolerován (23).

Ambrisentan je také selektivní antagonist endotel. receptoru (ETA). Výsledky studie jsou pozitivní jako u ERAs (24).

Macitentan je nejnovějším preparátem v léčbě PAH a jediným, který signifikantně snižuje morbiditu a mortalitu pacientů. Do studie SERAPHIN bylo zařazeno celkem 742 pacientů, kteří byli randomizováni do tří skupin. První skupina 250 pacientů užívala 3 mg macitentanu denně, druhá skupina s počtem 242 pacientů užívala 10 mg macitentanu denně a 250 bylo zařazeno

do placebové skupiny (placebo skupina definována jako nemocní na předchozí stabilní terapii – minimálně 3 měsíce před randomizací byli léčeni inhalačními prostanoidy, PDE-5 inhibitory fosfodiesterázy, CCB, L-argininem a diuretiky či nemocní bez léčby). První a jediná morbiditní a mortalitní studie u pacientů s PAH prokázala, že macitentan v dávce 10 mg denně nebo 3 mg denně snižuje morbiditu a mortalitu o 45 % respektive o 30 % na rozdíl od placebo skupiny (25).

Inhibitory fosfodiesterázy 5

Sildenafil je perorální selektivní inhibitor cGMP fosfodiesterázy 5. Zvyšuje intracelulární koncentraci cyklického guanosin-monofosfátu a následně dochází k vazodilatačnímu účinku v plicním cévním řečišti. Byla provedena řada studií se sildenafilem, které prokázaly zlepšení hemodynamických parametrů a funkční zdatnosti (26).

Tadalafil je zaregistrován pro léčbu PAH v dávce 40 mg jednou denně (27).

Stimulátory solubilní guanylát cyklázy

Riociguat stimulator solubilní guanylátcyklázy prokázal ve studii PATENT-1, kde bylo zařazeno 443 nemocných zlepšení tolerance zátěže vyjádřeno v šestiminutovém testu chůze. Došlo také ke statisticky signifikantnímu poklesu plicní vaskulární rezistence ($P < 0,001$), poklesu NT-proBNP hodnotě ($P < 0,001$), zlepšení WHO klasifikaci ($P = 0,003$) a poklesu času do klinického zhoršení ($P = 0,005$) (28).

L-arginin se podílí na zvýšení produkce vazodilátoru NO a následně tedy na poklesu PH. Toto bylo nalezeno Nagayamou a spol., kteří L-arginin podávali 19 nemocným s PPH nebo prekapilární PH různé etiologie. Po jednotýdenním podávání došlo u těchto pacientů ke zlepšení tolerance zátěže a poklesu PAR (29). Zatím však nejsou žádné rozsáhlé klinické studie s L-argininem.

Kombinovaná terapie

Kombinovaná terapie je atraktivní možnost ovlivnění PAH různými patofyziologickými cestami. Vzhledem k tomu, že mnoho pacientů nedosahuje při dlouhodobé monoterapii požadovaných cílů, které jsou hodnoty při šestiminutovém testu chůze nad 400 m, dosažení funkční třídy NYHA I-II a kompenzace pravostranného srdečního selhání, jsou právě tito nemocní indikováni ke kombinované terapii, která v řadě studií prokázala benefit.

Závěr

V posledních dvaceti letech došlo k výraznému pokroku v komplexním přístupu v dia-

gnostice a léčbě PAH. K tomuto pokroku došlo díky pochopení nových patofyziologických cest s následnou moderní farmakoterapií. Došlo také ke zlepšení screeningu rizikových skupin nemocných.

Důležité je vědět, že PAH nemá specifické příznaky, a proto se často rozpoznává pozdě. Nejčastějšími potížemi nemocných s PAH jsou progredující námahová dušnost a malá výkonnost. Při podezření na PAH je kromě anamnézy a fyzikálního nálezu důležité provedení echokardiografického vyšetření. Klíčovým vyšetřením, které se provádí ve specializovaném centru, je pravostranná srdeční katetrizace. Ta umožní potvrzení přítomnosti PAH (nebo jiného typu PH) a dovoluje zahájit adekvátní terapii.

Přes veškerý pokrok je léčba nemocných s PAH obtížná. Měla by být omezena na specializovaná centra s dlouhodobými zkušenostmi vzhledem k závažnosti onemocnění a nutnosti provádění komplexních vyšetřovacích metod včetně hemodynamického monitorování a pečlivého testování reverzibility PH.

Literatura

- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81.
- Groves BM, Badesch DM, Turkevich D, et al. Correlation of acute prostacyclin response in primary (unexplained) pulmonary hypertension with efficacy of treatment with calcium channel blockers and survival. In: Weir K, ed. *Ion flux in pulmonary vascular control*. New York, NY: Plenum Press, 1993: 317–330.
- Schrader BJ, Invar S, Kaufmann L, et al. Comparison of the effect of adenosine and nifedipine in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 29: 1060–1064.
- Sitbon O, Hubert M, Jagot JL, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safety identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 265–270.
- Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension: comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J* 2003; 24: 356–365.
- Sitbon O, Hubert M, Iosif V, et al. Who benefits from long-term calcium-channel blockers therapy in primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A440.
- Franak H, Mlczech, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-included pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 714–721.
- Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297–304.
- Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. The Registry of International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first official adult lung and heart transplant report-2004. *J Heart Transplant* 2004; 23: 804–815.
- 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 (see comments). *N Engl J Med* 1996; 334: 296–302.
- Higenbottam T. Treatment of pulmonary hypertension by inhaled delivery. *The Parthenon Publishing Group*, 1999: 9–17.

12. Galie N, Hoeper M, Humbert M, et al. The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537.

13. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum disease. A randomized, controlled trial (see comments). *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–434.

14. McLaughlin VV, Gaine SP, Barts RJ, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 293–299.

15. Simonneau G, Barts RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800–804.

16. Okano Y, Yoshioka T, Schimouchi A, et al. Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1997; 349: 1365.

17. Galie N, Manes A, Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1037–1049.

18. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1188–1192.

19. Krause W, Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 61–68.

20. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 176–182.

21. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329.

22. Yanagisawa M. The endothelin system. A new target for therapeutic intervention. *Circulation* 1994; 89: 1320–1322.

23. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 869–903.

24. Rubin LJ, Galie N, Badesch BD, et al. Ambisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A210 (Abst).

25. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G; SERAPHIN Investigators. *N Engl J Med*. 2013; 369(9): 809–818.

26. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158–164.

27. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903.

28. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. *N Engl J Med*. 2013; 369(4): 330–340.

29. Nagaya N. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respiratory and critical care medicine* 2001; 163: 887–891.

Článek přijat redakcí: 12. 9. 2013

Článek přijat po přepracování: 24. 10. 2013

Článek přijat k publikaci: 10. 6. 2014

MUDr. Hikmet Al-Hiti, Ph.D.

Klinika kardiologie IKEM

Videňská 1 958/9, 140 21 Praha 4

hial@medicon.cz