

Received: 2016.07.06
Accepted: 2017.03.17
Published: 2017.07.11

Nowe strategie w farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego*

Novel strategies for treatment of pulmonary arterial hypertension

Magdalena Jasińska-Stroschein, Daria Orszulak-Michalak

Zakład Biofarmacji, Katedra Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Nadciśnienie płucne należy do chorób rzadkich o ciężkim przebiegu i obarczonych wysoką śmiertelnością, szczególną grupą są pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH). Choć procesy inicjujące powstawanie zmian patologicznych w przebiegu PAH nie zostały jeszcze dokładnie poznane, to wiadomo, że etiologia choroby jest wieloczynnikowa i obejmuje liczne szlaki biochemiczne. Coraz większe zainteresowanie chorobą, wraz z lepszym zrozumieniem jej patogenez, zaowocowało znacznym postępem farmakoterapii. Obecnie leki dostępne w ramach nowoczesnej farmakoterapii PAH, tzw. celowanej, łagodzą objawy kliniczne, poprawiając jakość życia chorych oraz wydłużając czas przeżycia. Nie zapewniają jednak długotrwałej normalizacji powstałych oporów płucnych i nie pozwalają na pełne wyleczenie. Dlatego poszukuje się nowych związków działających na szlaki sygnałowe o udokumentowanej roli w patomechanizmie choroby, nowych punktów uchwytu i związanych z nimi substancji o potencjalnej efektywności terapeutycznej. W artykule omówiono nowe strategie w farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego u osób dorosłych. Podsumowano udział w terapii PAH leków celowanych z grup terapeutycznych, takich jak: antagoniści receptora endotelinowego (ERA), inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i), prostacyklina i jej analogi (PGI₂). Zwrócono uwagę na nowe mechanizmy działania niedawno zarejestrowanych leków: stymulatora cykazy guanylowej i agonisty receptora prostacykliny. Przedstawiono obowiązujące podejście do terapii skojarzonej w PAH. Wskazano na kierunki poszukiwań nowych szlaków/związków biochemicznych o potencjalnym zastosowaniu w PAH, w tym m. in. RhoA/ROCK, PDGF, RAAS, HT-5 i inne.

Słowa kluczowe:

nadciśnienie płucne • tętnicze nadciśnienie płucne • leki celowane • nowe opcje terapeutyczne

Summary

Pulmonary hypertension (PH) is a rare disorder associated with abnormally elevated pulmonary pressures that, if untreated, leads to right heart failure and premature death. Special population include patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). A greater understanding of the epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology of PAH has led to significant advances over the past few years. Modern drug therapy provides a significant improvement in patient symptomatic status and a slower rate of clinical deterioration. Despite this, PAH remains a chronic disease without a cure. There is a need for the development of novel therapies and therapeutic strategies, as treatment options are neither universally available nor always effective, possibly due to the large number of mediator and signaling pathways with downstream effectors which are implicated in the pathobiology of PH, and which are not

*Praca finansowana: 503/3-011-02/503-31-002

Keywords:	fully reversed during PAH therapy. In the following pages, we review novel strategies for treatment of PAH. For this purpose we summarized the role of specific drug therapies that involve: endothelin receptor antagonists (ERA), phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5i) and prostacyclin and prostanoids (PGI ₂). We focused on novel molecular mechanisms in PAH of recently approved: Guanylate cyclase stimulator and non-prostanoid IP receptor agonist. We discussed novel approach to combined therapy, as well as a new generation of investigational drugs and promising PAH-associated signaling pathways, such as, PDGF, RhoA/ROCK RAAS, HT-5 and others.
Full-text PDF: DOI: Word count: Tables: Figures: References:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1242426 10.5604/01.3001.0010.3838 7637 2 – 74

Adres autorki: dr hab. n. farm. Magdalena Jasińska-Stroschein, Zakład Biofarmacji, Katedra Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny UM, ul. Muszyńskiego 1 Łódź; e-mail: magdalena.jasinska-stroschein@umed.lodz.pl

Wykaz skrótów: **5-HT** – serotonina (5-hydroxytryptamine), **6MWT** – 6-minutowy test marszu (6-minute walking test), **CHD** – wada wrodzona serca (congenital heart disease), **cGMP** – cykliczny guanozynomonofosforan, **CO** – pojemność minutowa (cardiac output), **CTD** – choroby tkanki łącznej (connective tissue disease), **CTEPH** – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (chronic thromboembolic pulmonary hypertension), **DCA** – dichlorocotan, **EMA** – Europejska Agencja Leków, **eNOS** – śródbłonkowa synteza tlenu azotu (endothelial nitric oxide synthase), **ERA** – antagonist receptoru endoteliny (endothelin receptor antagonist), **ET-1** – endotelina 1, **HMG-CoA** – 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA), **HPAH** – dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (heritable pulmonary arterial hypertension), **IPAH** – idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (idiopathic pulmonary arterial hypertension), **NO** – tlenek azotu, **PAH** – tętnicze nadciśnienie płucne (pulmonary arterial hypertension), **PAP** – ciśnienie w tętnicy płucnej (pulmonary arterial pressure), **PASMC** – komórka mięśni gładkich tętnicy płucnej (pulmonary artery smooth muscle cell), **PDE-5i** – inhibitory fosfodiesterazy typu 5, **PDGF** – płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor), **PGI₂** – prostacyklina, **PH** – nadciśnienie płucne (pulmonary hypertension), **PoPH** – nadciśnienie wrotne (porto-pulmonary hypertension), **PPAR** – receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów (peroxisome proliferator-activated receptors), **RAAS** – układ renina-angiotensyna-aldosteron (renin-angiotensin-aldosterone system), **RVP** – ciśnienie w prawej komorze serca (right ventricle pressure), **SERT** – transporter serotoniny (serotonin transporter), **sGC** – rozpuszczalna cykloaza guanylowa (soluble guanylate cyclase), **TKI** – inhibitory kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitors), **Tph-1** – hydroksylaza tryptofanu 1, **TXA-2** – tromboksan A₂, **VIP** – wazoaktywny peptyd jelitowy (vasoactive intestinal peptide), **VSMC** – komórka mięśni gładkich naczyń krwionośnych (vascular smooth muscle cell).

WPROWADZENIE

Nadciśnienie płucne (PH) to stan patofizjologiczny, w którym średnie ciśnienie w tętnicy płucnej jest równe lub przekracza 25 mmHg w spoczynku. Patofizjologia nadciśnienia płucnego może obejmować wiele stanów klinicznych; może być też powikłaniem wielu chorób układu sercowo-naczyniowego i układu oddechowego. Szczególną grupą są pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH). Tętnicze nadciśnienie płucne

należy do grupy chorób rzadkich. W Europie stwierdza się średnio u 12-50 osób/milion. Według ostatnich szacunków, w Polsce na tętnicze nadciśnienie płucne cierpi około 800 osób, z czego u 35-70 osób rocznie stwierdza się idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (IPAH) [46]. Mimo ogromnego postępu metod diagnostycznych i interwencyjnych, wdrożenia leków celowanych, jak i rozwoju ośrodków eksperckich, PAH pozostaje chorobą nieuleczalną i jest obarczone wysoką śmiertelnością.

W artykule omówiono nowe strategie postępowania terapeutycznego w tętnicznym nadciśnieniu płucnym u osób dorosłych. Przedstawiono aktualne terapie skojarzone, a także kierunki poszukiwań nowych szlaków/związków biochemicznych o potencjalnym zastosowaniu w PAH.

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I EPIDEMIOLOGIA

Nadciśnienie płucne obejmuje wiele chorób, których wspólnym mianownikiem jest podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej. Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją (Nicea, 2013) [64], PH może być powikłaniem występujących powszechnie schorzeń serca, przewlekłych chorób płuc, zatorowości płucnej lub też skutkiem nieleczzonej wrodzonej wady serca. Tętnicze nadciśnienie płucne jest rzadką postacią nadciśnienia płucnego. Poza tętnicznym nadciśnieniem płucnym idiopatycznym (ponad 40% wszystkich przypadków PAH), wyróżnia się inne postaci kliniczne wywołane przez wiele czynników, takich jak genetyczne (HPAH) oraz niektóre schorzenia, w tym: zakażenie wirusem HIV, nadciśnienie wrotne (PoPH), wrodzona wada serca (CHD-PAH), schistosomatoza. Ważne miejsce w tej grupie zajmują pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, które rozwija się w przebiegu chorób tkanki łącznej – CTD-PAH (np. twardzina układowa, toczeń trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe). Należy także zwrócić uwagę na ryzyko rozwoju PAH spowodowane niektórymi lekami i toksynami, w tym hamującymi łąkanie: fenfluraminą, deksfenfluraminą, czy aminoreksem. Wśród leków, które mogą zwiększać ryzyko rozwoju omawianego schorzenia wymienia się inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), czy też niektóre leki o działaniu przeciwnowotworowym (mitomycyna, dasatinib, cyklofosfamid) [71].

Tętnicze nadciśnienie płucne określa się mianem „złośliwego” ze względu na charakter zmian postępujących w naczyniach płucnych. Zmiany patologiczne dotyczą zwłaszcza dystalnych tętnic płucnych (< 500 µm średnicy) i obejmują: przerost błony środkowej, proliferację i włóknienie błony wewnętrznej, pogrubienie przydanki z umiarkowanymi naciekami okołonaczyniowymi, tzw. zmiany złożone (splotowate, poszerzenia naczyń) i zakrzepowe. Mimo że wciąż jeszcze nie poznano dokładnie procesu inicjującego zmiany patologiczne w PAH, wiadomo, iż ma ono etiologię wieloczynnikową, obejmującą różne szlaki biochemiczne i typy komórek. W przebiegu postaci klinicznej, dochodzi do dysfunkcji śródbłonna z zaburzeniem równowagi między mechanizmami o charakterze wazodylatacyjnym, antymitotycznym i antyproliferacyjnym z udziałem tlenu azotu (NO) i prostacykliny (PGI₂), a czynnikami wykazującymi właściwości prozapalne, mitogenne i wazokonstrykcyjne: endoteliną 1 (ET-1) oraz tromboksanem A₂ (TXA₂). Pojawiają się także zmiany o charakterze prozakrzepowym, wywołujące powstawanie skrzepiny w tętnicach płucnych. Istotnym dla rozwoju PAH jest remodeling naczyń płucnych, który zachodzi w obrębie fibroblastów,

komórek śródbłonna i mięśni gładkich, a towarzyszy mu akumulacja składników macierzy zewnątrzkomórkowej: kolagenu, elastyny, fibronektyny i innych. Niekorzystne zmiany powstają w następstwie zaburzonej homeostazy z przewagą proliferacji a zahamowaniem apoptozy komórek ścian naczyń [36,55]. Opisane zmiany zwiększają opory w patologicznie zmienionych naczyniach. Podwyższa to ciśnienie w tętnicy płucnej, wywołuje przerost prawej komory serca i rozwija prawokomorową niewydolność serca.

LEKI STOSOWANE W FARMAKOTERAPII CELOWANEJ

Dotychczas stosowana farmakoterapia ma na celu zahamowanie postępu choroby, zapewnienie dobrej wydolności wysiłkowej i funkcji prawej komory, dobrej jakości życia i zmniejszyć ryzyko zgonu, co w praktyce przekłada się na utrzymanie/przywrócenie I lub II klasy czynnościowej (FC WHO). Jak podkreślają eksperci, decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane jedynie w oparciu o kompleksową ocenę pacjenta [71]. W poszczególnych postaciach klinicznych tętniczego nadciśnienia płucnego leczenie farmakologiczne obejmuje terapię standardową, zwaną również nieswoistą, niewpływającą bezpośrednio na zmiany patologiczne naczyń krwionośnych płucnych oraz terapię swoistą. Ta ostatnia opiera się o poznane mechanizmy patofizjologiczne PAH, stąd punktami jej uchwytu są szlaki ulegające zaburzeniu w przebiegu PAH, związane z endoteliną (ET-1), prostacykliną (PGI₂) i tlenkiem azotu (NO). Skutkiem działania leków normalizujących szlaki jest m.in. poprawa funkcji śródbłonna tętnic płucnych, zmniejszenie oporów płucnych i ograniczenie przerostu prawej komory, a w rezultacie – zmniejszenie objawów klinicznych, poprawa wydolności wysiłkowej i parametrów hemodynamicznych, zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby i konieczności hospitalizacji oraz poprawa przeżywalności.

W leczeniu swoistym wykorzystuje się obecnie pięć grup terapeutycznych. Są to antagoniści receptora endotelinowego (ERA), inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i), analogi prostacykliny (PGI₂), a także wprowadzone do leczenia w ostatnich dwóch latach: stymulator cykazy guanylowej i agonista receptora prostacykliny.

Wśród leków z grupy ERA w farmakoterapii PAH są zarejestrowane: bozentan, ambrisentan i macytentan. Wpływają na zmniejszenie oporów naczyniowych, zarówno płucnych, jak i ogólnoustrojowych, w wyniku czego zwiększa się pojemność minutowa serca, poprawia hemodynamika i wydolność wysiłkowa oraz poprawia klasa czynnościowa. Mechanizm ich działania jest związany ze szlakiem endoteliny-1 (ET-1), zaliczanej do najsilniejszych znanych czynników kurczących naczynia. ET-1 działa także mitogennie i prozapalnie; sprzyja zwłóknieniu i rozrostowi komórek oraz przerostowi i przebudowie serca [24]. U chorych z PAH wykazano aktywację układu endoteliny zarówno w osoczu, jak i w tkance płucnej [29] oraz potwierdzono korela-

cję między zwiększonym stężeniem ET-1 a ciężkością przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego i dalszym rokowaniem. Wszystkie leki z tej grupy są podawane doustnie, a zarejestrowane wskazania obejmują terapię tętniczego nadciśnienia płucnego – II-III klasa czynnościowa (FC WHO), w tym związanego z chorobami tkanki łącznej i wadami serca oraz terapię tętniczego nadciśnienia płucnego idiopatycznego [22].

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i): sildenafil i tadalafil są związane ze szlakiem tlenu azotu (NO). U pacjentów z PAH może dochodzić do upośledzenia śródbłonkowego wydzielania NO, co powoduje patologiczny obkurcz drobnych tętnic płucnych, przerost mięśniówki gładkiej naczyń płucnych, czy zwłóknienie ścian naczyń oraz proliferację śródbłonka [53]. Powstający w śródbłonku NO działa biologicznie przez pobudzenie rozpuszczalnej cykazy guanylowej (SGC) [1]. Dochodzi wówczas do obniżenia wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} modyfikacji czynności kanałów jonowych oraz pobudzenia/zahamowania fosfodiesteraz [13]. Fosfodiesteraza typu 5 (PDE-5) jest głównym enzymem z grupy fosfodiesteraz obecnym w naczyniach płucnych. Zahamowanie aktywności PDE-5 zapewnia efekt wazodylacyjny zależny od cGMP/NO [15], dochodzi do zwiększenia stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), wzmocnienia i wydłużenia działania tlenu azotu, a przez to do rozkurczu mięśni gładkich i rozszerzenia naczyń płucnych. Leki z tej grupy wykazują właściwości antyproliferacyjne [74]. Ich stosowanie u pacjentów z PAH może rozszerzyć naczynia płucne z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym. Substancje z tej grupy są zatwierdzone w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego, w tym związanego z chorobami tkanki łącznej, a także w leczeniu zaburzeń erekcji.

Stosowanie prostacykliny: epoprostenolu lub jej analogów, takich jak: iloprost i treprostynil, ma zapobiegać skutkom niedoborów PGI₂ w PAH. Przy zróżnicowanym profilu farmakokinetycznym i właściwościach fizykochemicznych determinujących drogę podawania, substancje z tej grupy cechuje podobna bardzo dobra skuteczność terapeutyczna. Prostacyklina (PGI₂) jest wytwarzana z kwasu arachidonowego z udziałem syntazy prostacykliny (PGIS). Wewnątrzkomórkowy mechanizm działania prostacykliny jest uwarunkowany wzrostem stężenia cAMP w komórkach docelowych [56]. Oprócz silnego działania przeciwpłytkowego PGI₂ wpływa na rozszerzenie naczyń płucnych oraz antyproliferacyjnie i cytoprotekcyjnie na komórki śródbłonka, dzięki czemu przeciwdziała aktywacji zapalnej śródbłonka i rozwojowi jego dysfunkcji. Prostacyklina podana dożylnie zmniejsza stężenie rozpuszczalnej selektyny P oraz podnosi poziom trombomoduliny u pacjentów z nadciśnieniem płucnym. Epoprostenol – syntetyczna prostacyklina, ze względu na krótki okres półtrwania (3-5 min) i brak stabilności, jest podawana w ciągłym wlewie dożylnym. Dzięki lepszej stabilności, analog epoprostenolu – treprostynil może być podawany również podskór-

nie, a iloprost – wziewnie [23]. Wpływając na poprawę wydolności wysiłkowej, parametrów hemodynamicznych oraz na zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby leki te znalazły zastosowanie w terapii zaawansowanych postaci schorzenia (epoprostenol – III/IV FC WHO; treprostynil, iloprost – III FC WHO).

Stosowanie leków z wyżej wymienionych grup terapeutycznych określają ściśle algorytmy terapeutyczne [71]. Opisują postępowanie w różnych postaciach klinicznych, m. in. iPAH, CHD-PAH, CTD-PAH oraz PAH wywołanego przez leki i toksyny lub związanego z wrodzoną wadą serca. W algorytmach uwzględniono m.in. definicje odpowiedzi klinicznej na zastosowaną farmakoterapię (np. klasa czynnościowa FC WHO, wybrane parametry diagnostyczne).

Wymienione leki łagodzą objawy kliniczne, poprawiają jakość życia chorych oraz wydłużają czas przeżycia. Wskazuje się, że wdrożenie terapii celowanej przyniosło 43% redukcję śmiertelności i 61% zmniejszenie liczby hospitalizacji [23]. Dla porównania, w latach wcześniejszych rokowanie pacjentów w najbardziej zaawansowanym stadium choroby (IV FC WHO) opisywano 6-miesięcznym przeżyciem – mniejszym niż w nowotworach jelita grubego, piersi czy stercza.

NOWE LEKI

Mimo znacznego postępu w terapii PAH wymienione wyżej leki celowane nie zapewniają długotrwałej normalizacji powstałych oporów płucnych i nie pozwalają na pełne wyleczenie. Może to wynikać z tego, że w rozwoju PAH dochodzi do zaburzenia przekaźnictwa w obrębie wielu szlaków sygnałowych, co sprawia, że stosowane substancje mogą nie zapewnić pełnego odwrócenia uwarunkowanych nimi zmian. Zwraca się także uwagę na znaczną aktywność wazodylacyjną przy niewielkim wpływie omawianych wyżej grup terapeutycznych na hamowanie remodelingu w obrębie naczyń płucnych [11].

Tym niemniej coraz lepsza znajomość patomechanizmów odpowiedzialnych za rozwój choroby umożliwia optymalizację dotychczasowej farmakoterapii. Jednym z kierunków takiej optymalizacji jest poszukiwanie nowych substancji w grupach farmakologicznych już stosowanych w ramach terapii celowanej. Mają się odznaczać większą skutecznością, lepszym profilem bezpieczeństwa oraz łatwością stosowania. Wynikiem takich poszukiwań jest niedawne wprowadzenie do obrotu macytentanu (EMA, 2013). Lek ten z grupy terapeutycznej ERA w porównaniu do innych antagonistów receptora endotelinowego odznacza się dużym powinowactwem do receptorów ET w PSMC i ich długim blokowaniem. Działa na receptory ETA i ETB w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych, odznaczając się 100-krotnie większą swoistością wobec ETA [61]. W wielośrodowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy (badanie SERAPHIN),

przeprowadzonym u 742 pacjentów z objawowym PAH, wykazano istotne (o 45%) obniżenie ryzyka dla złożonego punktu końcowego, obejmującego zachorowania i zgonu w porównaniu z placebo w przedziale 115 tygodni. Podobnie, związane z PAH: ryzyko zgonu lub hospitalizacji zostało istotnie obniżone (o 50%) u pacjentów otrzymujących macyntentan w dawce 10 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [61].

W grupie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE – 5) trwają badania nad wardenafilem. Związek jak dotąd nie jest zarejestrowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, jakkolwiek w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazał poprawę parametrów hemodynamicznych i tolerancji wysiłku u chorych z PAH. Na przykład w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym badaniu klinicznym EVALUATION 12-tygodniowe podawanie wardenafilu wpłynęło na poprawę wydolności wysiłkowej, mierzonej testem marszu 6-minutowego (6MWT). Odnotowano także istotną poprawę wskaźnika sercowego, obniżenie ciśnienia w tętnicy płucnej oraz płucnego oporu naczyniowego, a obserwowane działania niepożądane sklasyfikowano jako łagodne i przemijające [41].

Optymalizuje się także drogi podawania niektórych leków w PAH celem zapewnienia najlepszej skuteczności terapeutycznej, poprawy profilu bezpieczeństwa i adherencji pacjentów. Dotyczy to np. leków z grupy prostanoidów. Dzięki znaczącemu rozwojowi technik chirurgicznych, także w polskich ośrodkach eksperckich, możliwe stało się podawanie pacjentom treprostynilu przez wszczepialną pompę podskórną, a epoprostenolu – w długotrwałej ciągłej infuzji przez centralny dostęp dożylny. W pierwszym przypadku ma to ograniczyć ryzyko odczynu zapalnego w miejscu wkłucia. W drugim – zapewnić znaczną skuteczność terapii lekiem wysoce niestabilnym i o krótkim okresie półtrwania. Należy podkreślić, że w badaniach klinicznych udokumentowano, że epoprostenol zmniejsza śmiertelność (około 70%). W jednym z prospektywnych badań prowadzonych metodą otwartą z randomizacją, trwającym 12 tygodni oceniano długotrwałe stosowanie epoprostenolu w ciągłej infuzji u pacjentów z idiopatycznym lub wrodzonym tętnicznym nadciśnieniem płucnym w połączeniu z leczeniem konwencjonalnym w porównaniu do skutków leczenia tylko konwencjonalnego (leki przeciwzakrzepowe, doustne leki rozszerzające naczynia krwionośne, leki moczopędne i/lub digoksyna) [3]. Pacjenci byli w większości sklasyfikowani do klasy czynnościowej III lub IV FC-WHO. Odnotowane korzyści u pacjentów otrzymujących epoprostenol dożylnie w trybie ciągłym w połączeniu z leczeniem konwencjonalnym przez 12 tygodni obejmowały statystycznie znamienne poprawę wydolności wysiłkowej, mierzonej w teście 6MWT oraz poprawę przeżycia. Stwierdzono, że dożylna infuzja epoprostenolu w czasie do 15 min wywołuje zależne od dawki zwiększenie wskaźnika sercowego i pojemności wyrzutowej oraz zmniejszenie naczyniowego oporu płucnego (PVR).

Skutkiem poszukiwań związków o nowych mechanizmach działania, choć działających na szlaki sygnałowe o udokumentowanej roli w patomechanizmie choroby, stało się niedawne wprowadzenie do obrotu riocyguate (EMA, 2014), związanego z przekąźnictwem NO oraz seleksypagu (EMA, 2016) – z przekąźnictwem PGJ2. Riocyguate, będąc pierwszym niezależnym od tlenu azotu bezpośrednim stymulatorem cykazy guanylowej, zwiększa poziom cGMP przez bezpośrednią stymulację jednego z mediatorów tlenu azotu – sGC. Lek zwiększa aktywność sGC w przypadku obniżenia stężenia NO, a także zwiększa wrażliwość na tlenek azotu pochodzenia endogennego. Zapewnia rozszerzenie naczyń, co jest wykorzystywane w terapii PAH oraz przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego [27]. Randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, wieloośrodkowe badanie fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PATENT-1) przeprowadzone z udziałem 443 dorosłych pacjentów z PAH wykazało poprawę wydolności wysiłkowej oraz poprawę parametrów hemodynamicznych w następstwie przyjmowania riocyguate w dawkach 0,5-2,5 mg trzy razy na dobę w porównaniu do placebo [27]. Prawdopodobieństwo przeżycia po jednym roku wynosiło odpowiednio 97%, po dwóch 93% i po trzech 91%.

Seleksypag normalizuje szlak prostacykliny będąc pierwszym, nieprostanoidowym agonistą receptora prostaglandynowego. Wpływ seleksypagu na progresję tętniczego nadciśnienia płucnego obserwowano w długoterminowym, wieloośrodkowym badaniu III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem 1 156 pacjentów z objawowym PAH (I–IV FC WHO). Leczenie seleksypagiem w dawce 200–1 600 mikrogramów dwa razy na dobę spowodowało istotne zmniejszenie (o 40%) ryzyka występowania zdarzeń choroby i zgonu do 7 dni po podaniu ostatniej dawki w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Korzystne działanie seleksypagu wynikało głównie ze zmniejszenia konieczności hospitalizacji pacjentów z przyczyn PAH oraz zmniejszenia innych zdarzeń związanych z progresją choroby [67]. Seleksypag, w przeciwieństwie do innych związków wpływających na przekąźnictwo PGI₂, może być podawany doustnie, co pozwala na uniknięcie uciążliwych dla pacjentów działań niepożądanych wynikających z drogi podania (iv, sc.). Należą do nich rozwijające się: miejscowy stan zapalny na przebiegu cewnika, zakrzepica, bakteriemia, posocznica, awarie pompy, (epoprostenol), ból w miejscu iniekcji (treprostynil) oraz konieczność częstych inhalacji, a także ból żuchwy i szczęki (iloprost) [73].

ŁĄCZENIE LEKÓW CELOWANYCH

Wdrażanie nowych strategii terapeutycznych polega także na stosowaniu leczenia skojarzonego z wykorzystaniem substancji o udokumentowanej skuteczności w terapii PAH. Takie postępowanie, wykorzystywane od lat w terapii innych chorób układu sercowo-naczyniowego, ma też zwiększyć szansę na powodzenie terapii PH ze względu na wykorzystanie związków o różnych

punktach uchwytu. Już kilka lat temu uznano terapię skojarzoną za standard postępowania w wielu ośrodkach leczących PAH, podkreślając jednak brak długoterminowych badań bezpieczeństwa i skuteczności. Zgodnie z wypracowanym wówczas stanowiskiem ekspertów postępowanie oparte na łączeniu dowolnych dwóch z trzech grup leków celowanych rekomendowano szczególnie pacjentom nieodpowiadających na monoterapię oraz w zaawansowanym stadium choroby (IV FC WHO) [22]. Wskazywano przy tym na konieczność zachowania indywidualnej oceny wskazań do podjęcia takiej terapii. Na poparcie rekomendacji przytaczano m. in. wyniki badań klinicznych potwierdzające korzyści związane z poprawą parametrów hemodynamicznych lub wydolności wysiłkowej przy łączeniu PGI₂ z ERA (badanie BRE-ATHE-2) lub z PDE-5i (badanie TRIUMPH), a także PDE-5i z ERA (badanie PAES) [23]. Do dalszej oceny pozostawiono jednak ważne kwestie dotyczące odpowiedniego doboru leków, optymalnego czasu ich podawania oraz ryzyka interakcji lekowych.

Korzyści terapii skojarzonej potwierdziły także najnowsze metaanalizy [26,47]. Autorzy wykazywali znamienne zmniejszenie ryzyka pogorszenia klinicznego i poprawę parametrów hemodynamicznych oraz wydolności wysiłkowej w porównaniu do monoterapii, ale nie przeżywalności. Niemniej jednak w aktualnych wytycznych z 2015 r. terapia skojarzona ma znaczące miejsce. Rekomenduje się dwa schematy terapii skojarzonej: początkowa (up-front) i sekwencyjna, uwarunkowana reakcją na pierwszy lek. Terapia początkowa ma mieć zastosowanie u pacjentów w klasie czynnościowej II-III (leki doustne)

lub IV (skojarzenie z dożylnym PGJ₂). Stosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione wysoką śmiertelnością w PAH, która jest zbliżona do odsetka zgonów w wielu chorobach nowotworowych oraz tym że w chorobach nowotworowych oraz ciężkich chorobach sercowo-naczyniowych leków nie włącza się stopniowo, ale od początku stosuje terapię skojarzoną. Drugie podejście do terapii skojarzonej (sekwencyjne) oparte jest na postępowaniu określonym mianem „terapii zorientowanej na cel”. Jest uznawana za prawidłową tylko wtedy, gdy są spełnione - zdefiniowane wcześniej - cele terapeutyczne, co pozwala na wdrożenie dodatkowej terapii u pacjentów w stanie stabilnym, jeśli cele terapeutyczne nie są spełnione. Powyższe cele terapii zdefiniowano jako: zmniejszenie śmiertelności poniżej 5% na rok, I-II klasę FC WHO, poprawę wydolności wysiłkowej (>500 m w teście 6MWT), normalizację wskaźnika minutowego i niski poziom osoczowy NT-proBNP. Przy braku zakładanych skutków terapii zaleca się sekwencyjną podwójną lub potrójną terapię skojarzoną, przy czym przeciwwskazane jest połączenie riociguatu z inhibitorem PDE-5. Zalecane łączenie leków celowanych poparte RCT zestawiono w tabeli 1.

ZWIĄZKI O POTENCJALNYM ZASTOSOWANIU W PAH

Poszukuje się także nowych punktów uchwytu; odkrywane są inne ścieżki sygnałowe, których pobudzenie lub zahamowanie może mieć korzystny wpływ na opóźnienie rozwoju PAH [39]. Prowadzone są badania nad udziałem w patomechanizmie PAH szlaku płytkopochodnego czynnika wzrostu oraz szlaku RhoA i jej kinaz. Wśród

Tabela 1. Aktualne zalecenia dotyczące schematów terapii skojarzonej osób dorosłych z PAH [71]

Rodzaj terapii skojarzonej	Schemat leczenia	Klasa czynnościowa wg WHO/NYHA	Akronim badania/ Rekomendacja
Początkowa	Ambrisentan (ERA) + tadalafil (PDE-5i)	II, III	AMBITION [20]
	Inny ERA + PDE-5i	II, III	
	Bozentan + sylденаfil + epoprostenol (iv)	III, IV	[68]
	Bozentan + epoprostenol (iv)	III, IV	BREATHE-2 [35]
	Inny ERA lub PDE-5i + treprostynil (sc)	III, IV	
	Inny ERA lub PDE-5i + inny PGI ₂ (iv)	III, IV	
Sekwencyjna	Macytentan dodany do syldenafilu	II, III, IV	SERAPHIN [61]
	Riociguat dodany do bozentanu	II, III, IV	PATENT-1 [27]
	Seleksypag dodany do ERA i/lub PDE-5i	II, III, IV.	GRIPHON [67]
	Riociguat dodany do syldenafilu lub innego PDE-5i	II, III, IV.	PATENT PLUS [25]
	Syldenafil dodany do epoprostenolu	III, IV	[65]
	Treprostynil dodany do syldenafilu lub bozentanu	II, III, IV	TRIUMPH-1 [16]
	Iloprost (inh) dodany do bozentanu	II, III, IV	[53]
	Bozentan dodany do syldenafilu	II, III, IV	COMPASS-2 [52]
	Ambrisentan dodany do syldenafilu	II, III, IV	ARIES-3 [2]
	Syldenafil dodany do epoprostenolu	II, III, IV	PACES [66]

zainteresowań badaczy znalazły się także substancje związane z przekaznictwem serotonergicznym (antagoniści receptora serotoniny, 5-HT), beta-adrenergicznym (selektywni i nieselektywni antagoniści), układem renina-angiotensyna-aldosteron (antagoniści aldosteronu, antagoniści receptora wazopresyny) bądź z pobudzeniem receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów (PPAR) (tabela 2). Inne pytania dotyczą skutecznych i bezpiecznych połączeń lekowych obejmujących więcej niż jedną klasę leków swoistych dla PAH, ale o różnych punktach uchwytu. Opisane poszukiwania utrudnia etiologia choroby, która jest wieloczynnikowa i obejmuje liczne, wzajemnie powiązane szlaki biochemiczne. Dlatego, poparte badaniami na poziomie molekularnym, potencjalne korzyści wynikające z takich powiązań nie zawsze znajdują odzwierciedlenie w późniejszych badaniach eksperymentalnych lub klinicznych.

INHIBITORY KINAZY TYROZYNOWEJ (TKI)

Analogicznie do zmian zachodzących w procesie nowotworzenia, w rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego dochodzi do migracji i proliferacji w obrębie komórek mięśni gładkich tętnicy płucnej (PASMC) i remodelingu naczyniowego. U podłoża molekularnego obserwowanych zmian może znajdować się m. in. aktywacja kaskady kinaz [54]. Kinazy tyrozynowe w komórkach nowotworowych wykazują nadmierną aktywność, a warunkują jedną z ważniejszych potranslacyjnych modyfikacji, jaką jest fosforylacja białek. Proces fosforylacji wpływa na wiele mechanizmów regulatorowych kontrolujących procesy wzrostu, różnicowania, proliferacji i apoptozy komórek. Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI), do których zalicza się imatynib, nilotinib i sorafenib zapobiegają aktywacji receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych. Dzięki temu mogą zostać zablokowane receptory, których zwiększoną aktywność zaobserwowano zarówno w przebiegu rozwoju procesu nowotworowego, jak i w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. Leki z tej grupy mają już ugruntowaną opinię w terapii m.in. ostrych i przewlekłych białaczek szpikowych. Molekularny mechanizm działania TKI opiera się na silnym hamowaniu aktywności kinaz tyrozynowych (TK) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych:

Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, ale także receptorów naskórkowego i płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR alfa i beta) [58]. PDGF jest syntetyzowany przez wiele typów komórek, w tym makrofagi, komórki śródbłonka oraz mięśni gładkich tętnicy płucnej. Indukuje procesy proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich oraz fibroblastów. Stąd przypisuje się mu główną rolę w rozwoju wielu chorób, u podłoża których znajdują się procesy fibroproliferacyjne np.: miażdżycy, zwłóknienia płuc oraz nadciśnienia płucnego [33]. Jak wykazano u pacjentów z zaawansowanym PAH może dochodzić do nadekspresji mRNA genów kodujących PDGF i PDGFR w komórkach mięśni gładkich tętnicy płucnej, a badania *in vitro* potwierdziły hamujący wpływ imatynibu na procesy migracji i proliferacji PASMC przez blokowanie fosforylacji receptora PDGF beta [58]. Imatynib był pierwszym z grupy terapeutycznej TKI o korzystnym działaniu w terapii PAH popartych badaniami eksperymentalnymi na modelach PH [40,44,63]. Próby kliniczne [28,57] wykazały m.in. poprawę wydolności wysiłkowej oraz parametrów hemodynamicznych u pacjentów z PAH. Niedawne wyniki badań klinicznych potwierdziły dodatkowe działanie wynikające z włączenia imatynibu do celowanej terapii opartej na skojarzeniach dwulekowych lub trójkowych [34]. W grupie imatynibu obserwowano wprowadzenie istotną poprawę parametrów hemodynamicznych i wydolności wysiłkowej, poważne działania niepożądane (m.in. zaburzenia hemolityczne i krwawienie podtwardówkowe) były przyczyną przedwczesnego zakończenia badania u części pacjentów (badanie IMPRES). Lek jak dotąd nie znalazł akceptacji do użycia off-label w terapii PAH. Wśród innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tzw. inhibitorów wielokinazowych wymienia się np. kardiotoxyczność – sorafenib oraz zmniejszenie pojemności minutowej – sorafenib i sunitynib [30].

INHIBITORY KINAZY RHO

Ze względu na powiązanie PAH z procesami skurczu i proliferacji komórek mięśni gładkich tętnic płucnych, znaczącą rolę w patomechanizmie schorzenia może odgrywać także szlak RhoA i jej kinaz. Białka Rho są małymi GTP-azami, należącymi do nadrodziny białek Ras. Warunkują

Tabela 2. Nowe kierunki poszukiwań leków (opracowano w oparciu o [30])

Szlak sygnałowy/punkt uchwytu/działanie	Przykładowe związki/grupy terapeutyczne
Szlak płytkopochodnego czynnika wzrostu	Imatynib
Działanie przeciwzapalne	Inhibitory ROCK (fasudil, statyny), antagoniści receptora wazopresyny
Modulatory czynności mitochondriów	Dichlorocotan, trimetazydyna, ranolazyna
Efekt naczynioszerzący	Tlenek azotu, nitraty
Układ współczulny	Selektywne>nieselektywne beta-blokery
Układ renina-angiotensyna-aldosteron	Antagoniści aldosteronu
Komórki macierzyste	
Terapia genowa	

przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych i kontrolują wiele istotnych procesów komórkowych, takich jak: migracja, transport błonowy, adhezja, polarność czy zmiana kształtu. Białka Rho funkcjonują jako molekularne przełączniki i oscylują między postacią aktywną – związane z GTP i nieaktywną – związane z GDP. Ich efektozem jest kinaza serynowo/treoninowa zależna od Rho (ROCK, Rho-associated kinase). Kinazy Rho-zależne: ROCK-1 (ROCK- β) i ROCK-2 (ROCK- α) bardziej uwrażliwiają na działanie jonów wapnia Ca^{2+} przez fosforylację podjednostki regulatorowej MYPT1^{Thr696} i następcze zmniejszenie aktywności fosfatazy łańcuchów lekkich miozyny. Prowadzi to do fosforylacji łańcuchów lekkich miozyny i do skurczu mięśni gładkich. Jak wykazano, zastosowanie inhibitora ROCK – fasudilu przyczynia się do defosforylacji podjednostek MYPT1^{Thr696}, a tym samym zniesienia skurczu mięśni gładkich naczyń i ich rozszerzenia [11]. Szlak sygnalizacyjny Rho/ROCK uczestniczy w wielu procesach związanych z układem sercowo-naczyniowym, takich jak: angiogeneza, niedokrwienie mózgu, przerost mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego. W 2009 r. pojawiło się także pierwsze doniesienie wskazujące na zwiększoną aktywność szlaku RhoA/ROCK u pacjentów z idiopatycznym PAH [31]. Wyniki następnych badań wykazały, że aktywność ta może być skorelowana ze stopniem zaawansowania choroby, w tym z podwyższonym ciśnieniem w tętnicy płucnej [9]. Wiele badań eksperymentalnych potwierdziło korzyści blokady szlaku kinazy RhoA w kierunku ograniczenia dalszego rozwoju choroby. Dotyczyły m.in. obniżenia ciśnienia w tętnicy płucnej, ciśnienia w prawej komorze serca (RVP), osłabienia remodelingu naczyń płucnych z ograniczeniem procesów proliferacji, a nasileniem apoptozy komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych (VSMC) oraz zmniejszeniem przerostu prawej komory. Korzyści inhibitorów ROCK w ograniczeniu remodelingu naczyń płucnych prawdopodobnie są związane z ich wpływem na zwiększenie ekspresji białka p27Kip. Białko to kontroluje cykl komórkowy przez regulację aktywności kompleksów CDK-cyklina, co powoduje odwrócenie postępu cyklu komórkowego i ogranicza proliferację VSMC [11]. W dotychczasowych badaniach największą efektywnością odznaczały się: fasudil (HA-1077) i jego aktywny metabolit – hydroksyfasudil. Fasudil, podobnie jak inne z tej grupy (Y-27632, KI-2309), nie ma zarejestrowanego wskazania w terapii PAH. Skutki stosowania fasudilu u pacjentów z PAH, jakie obserwowano w krótkoterminowych próbach klinicznych są obiecujące. Odnotowane korzyści terapii fasudilem podawanym dożylnie lub doustnie obejmowały m.in. poprawę parametrów hemodynamicznych: obniżenie ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) i ciśnienia w prawej komorze (RVP) oraz zwiększenie wskaźnika sercowego (CO) [18,37]. Powyższych obserwacji nie potwierdziło jednak trwające 3 miesiące badanie kliniczne, w którym obserwowano jedynie poprawę wskaźnika sercowego, bez istotnego wpływu fasudilu na pozostałe parametry hemodynamiczne i wydolność wysiłkową [19]. Zwraca się również uwagę na ryzyko obniżenia ciśnienia układowego [30].

INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA (STATYNY)

Ze szlakiem kinazy RhoA powiązane są także statyny – kompetycyjne inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), głównego enzymu w szlaku biosyntezy cholesterolu. Mają ugruntowaną pozycję w terapii hipercholesterolemii i dyslipidemii mieszanej, mają też wielokierunkowe (plejotropowe) działania, wykraczające poza ich podstawowy, hipolipemizujący. Powyższym „plejotropizmem” statyn przypisuje się m.in. korzystny wpływ tej grupy leków na poprawę funkcji śródbłonna, indukcję apoptozy komórek naczyń krwionośnych, hamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich, stabilizację blaszki miażdżycowej, tłumienie stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego, a także hamowanie trombogenezy. Dzięki temu w ostatnich dekadach wzrosło znaczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA terapii chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym w prewencji pierwotnej i wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych [50]. Działanie plejotropowe statyn jest związane z zahamowaniem przekształcenia kwasu β -hydroksy- β -metyloglutarylowego do kwasu mewalonicowego, co ogranicza syntezę izoprenoidów (np. pirofosforanu farnezyli, pirofosforanu geranylgeranyli). Związki te biorą udział w potranslacyjnej prenylacji białek, niezbędnej w procesie regulacji aktywności licznych białek wewnątrzkomórkowych, w tym niskocząsteczkowych GTP-az z rodziny białek G: Ras, Rac i Rho. Jak wykazano, statyny hamując izoprenylację białka Rho mogą wpływać negatywnie na przekaźnictwo RhoA/ROCK [48]. Jak już wspomniano, temu szlakowi sygnałowemu przypisuje się istotną rolę w patogenezie tętniczego nadciśnienia płucnego, indukcji stresu oksydacyjnego oraz procesu zapalnego. Stąd w doniesieniach literaturowych pojawiły się hipotezy o potencjalnym, korzystnym wpływie tej grupy leków na odwrócenie zmian w tętniczym nadciśnieniu płucnym. Mają łagodzić PAH przez hamowanie zależnej od białka RhoA kinazy Rho oraz przez działanie przeciwzapalne, przeciwtłeniające i przeciwzakrzepowe [42]. Obecnie statyny nie mają zarejestrowanego wskazania do postępowania terapeutycznego w PAH. Dotychczas przeprowadzone badania eksperymentalne, w tym na zwierzęcym modelu nadciśnienia płucnego indukowanego monokrotaliną, wykazały pewne korzyści statyn w PAH. Obejmowały m.in.: obniżenie parametrów hemodynamicznych (PAP, RVP), a także ograniczenie RVH, remodelingu naczyń płucnych i pogrubienia mięśniówki gładkiej przez zmniejszenie procesów proliferacji, a nasilenie apoptozy SMC [70]. Obserwowano również korzystne zmniejszenie stresu oksydacyjnego przez zwiększenie aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) i redukcję syntezy wolnych rodników [42]. Wyniki te nie znalazły pełnego potwierdzenia w próbach klinicznych (m.in. badania: APATH, SiPHT, ASA-STAT). Odnotowane korzyści obejmowały wprowadzić redukcję przerostu prawej komory mięśnia sercowego i obniżenie poziomu markerów związanych z PAH (NTproBNP, P-selektyna), ale miały charakter przemijający. A więc pytanie o potencjalne korzyści statyn w terapii PAH pozostaje otwarte.

ANTAGONIŚCI RECEPTORA SEROTONINOWEGO

Pewne nadzieje z terapią PAH pokładano w tzw. „teorii serotoninowej”, związanej z przekazywaniem serotoniny (5-HT) i „składowymi” tego szlaku, takimi jak: hydroksylaza tryptofanu 1 (Tph- 1), receptory serotoninowe (5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}) oraz transporter serotoniny (SERT lub 5-HTT – serotonin transporter). Potencjalna rola tej biogennej aminy w terapii PAH wynika ze zdolności do wywoływania skurczu mięśni gładkich. U chorych na nadciśnienie płucne obserwowano zwiększenie ekspresji receptorów 5-HT_{1B} [17] i podwyższenie stężenia serotoniny w surowicy krwi [12], a leki będące inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny zaliczono do potencjalnych induktorów rozwoju PAH. Receptor 5-HT_{1B} jest związany z białkiem G_i, a jego pobudzenie powoduje obniżenie wewnątrzkomórkowego poziomu cAMP i w następstwie – aktywację białka RhoA i jej kinazy, będące potencjalnym punktem uchwytu dla opisanych wcześniej inhibitorów ROCK czy też statyn. Natomiast zależny od kanału Na⁺/Cl⁻, transporter serotoniny odpowiada za transport serotoniny do lub z komórek mięśni gładkich lub trombocytów. Proces ten odbywa się na zasadzie symportu i pozwala na regulację zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny. Dotychczasowe badania wykazały, że transport serotoniny z udziałem SERT do PASMCs przyczynia się do ich proliferacji [8]. Jednak inhibicja SERT może powodować zwiększenie „zasobów” 5-HT dostępnych dla receptorów 5-HT_{1B}. Może to prowadzić do nasilenia skurczowej odpowiedzi na serotoninę, co tym samym uniemożliwia wykorzystanie inhibitorów SERT w monoterapii PAH [43]. Dotychczas ocenie eksperymentalnej i klinicznej poddano m.in. antagonistę receptora serotoninowego: terguryd. Obserwowano zależny od dawki wpływ tergurydu na hamowanie rozwoju nadciśnienia płucnego indukowanego monokrotaliną lub wywołanego zwężeniem pnia płucnego [10,38]. Jednak wyniki pierwszych prób klinicznych są niejednoznaczne, stąd potwierdzenie roli inhibitorów szlaku serotoniny w terapii PAH wymaga dalszych badań [45].

MODULATORY CZYNNOŚCI MITOCHONDRIOW

Do tej grupy zaliczany jest m.in. dichloroocetan (DCA), będący analogiem kwasu octowego. Badania eksperymentalne wykazały korzystny wpływ tego związku na przywrócenie prawidłowej funkcji mitochondriów przez hamowanie aktywności kinazy kompleksu dehydrogenazy pirogronowej (PDH) i nasilenie procesów fosforylacji oksydacyjnej. To ma przywracać procesy apoptozy i znosić uwrażliwienie komórek PVSMC na procesy proliferacyjne, a tym samym ograniczać remodeling naczyń. Skutkiem tych działań, było obserwowane w badaniach eksperymentalnych, odwrócenie patologicznych zmian wywołanych monokrotaliną i poprawa przeżywalności zwierząt [5,72]. DCA wykazał także redukcję płucnych oporów naczyniowych i normalizację wskaźnika minutowego.

Wśród innych związków modulujących czynność mitochondriów wymienia się dwie pochodne piperazyny:

trimetazydynę i ranolazynę, z zarejestrowanym wskazaniem jako lek dodatkowy w stabilnej dławicy piersiowej u osób dorosłych. Leki te hamując procesy beta-oksydacji pobudzają utlenianie glukozy. Dzięki temu zapobiegają zmniejszeniu stężenia wewnątrzkomórkowego ATP, przedłużają prawidłowe funkcjonowanie pompy sodowo-potasowej i homeostazę komórek. Dzięki temu zmniejszają częstość i nasilenie bólów dławicowych, zapobiegają wystąpieniu dysfunkcji komór mięśnia serca podczas niedokrwienia czy też zwiększają rezerwę wieńcową. Opisane mechanizmy działania mają też przynieść korzyści w terapii PAH. W dotychczas przeprowadzonych badaniach eksperymentalnych obserwowano poprawę remodelingu naczyniowego, redukcję ciśnienia w tętnicy płucnej i przerostu prawej komory [69]. Obecnie trwają badania kliniczne oceniające skuteczność ranolazyny i trimetazydyny u pacjentów z PAH [72].

INNE LEKI

Jak wcześniej wspomniano, terapia PAH, związana ze szlakiem tlenu azotu, opiera się głównie na opóźnieniu metabolizmu cGMP przez zahamowanie aktywności PDE-5 odpowiedzialnej za degradację cGMP. Zwiększenie dystrybucji egzogennej NO do tkanki naczyniowej można także osiągnąć przez podanie donorów NO, takich jak: nitrogliceryna, nitroprusydek sodu, azotan doustny lub przez zastosowanie inhalacji NO. Wziewny tlenek azotu ma wiele cech środka idealnie rozszerzającego naczynia płucne, w tym wziewną dystrybucję do płuc i szybki początek działania. Jednak jako wolny rodnik, ulega szybkiej inaktywacji, a jego działanie rozszerzające naczynia jest przemijające, co może utrudniać badania nad wdrożeniem tej postaci leku do terapii [6,62].

Potencjalne zastosowanie beta-blokerów ma być związane z ich działaniem inotropowoujemnym. W badaniach eksperymentalnych na zwierzęcych modelach nadciśnienia płucnego indukowanego sugenem/monokrotaliną lub hipoksją wykazano korzystny wpływ karwedilolu lub bisoprololu na poprawę funkcji prawej komory i remodelingu naczyniowego z ograniczeniem procesów zapalenia i włóknienia [4]. Obecnie trwają próby kliniczne nad potwierdzeniem obserwowanych korzyści u pacjentów z PAH [60].

Innym potencjalnym punktem uchwytu dla nowych leków w PAH może być układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS). Wynika to z aktywacji tego układu, podobnie jak układu współczulnego, choć ich rola w patomechanizmie schorzenia nie jest dokładnie poznana. Wyniki pierwszych badań eksperymentalnych wskazujące na korzystny wpływ antagonistów aldosteronu na normalizację ciśnienia w krążeniu płucnym i redukcję oporów naczyniowych stały się punktem wyjścia do podjęcia prób klinicznych [7,14].

Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), działając przez receptory: VPAC1 i VPAC2 wpływa na zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP i cGMP, czego

skutkiem jest zmiana napięcia naczyniowego. Stąd potencjalne działanie rozszerzające na naczynia krwionośne, przeciwzapalnie i antyproliferacyjnie [32,51,59]. Wykazano, że u osób z PAH obniżają się poziomy VIP w płucach i w surowicy, a nasila ekspresja receptorów VIP w tętnicach płucnych. Dotychczas obserwowane korzyści wynikające ze stosowania wazoaktywnego peptydu jelitowego – aviptadilu w terapii PAH były krótkotrwałe i przemijające [21,49]. Stąd potwierdzenie roli analogów wazoaktywnego peptydu jelitowego w terapii PAH wymaga dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Przeprowadzona analiza najnowszych strategii w farmakoterapii PAH u osób dorosłych wskazuje niewątpliwie na postęp w leczeniu chorych z tym schorzeniem. Wyraża się w coraz pełniejszym rozumieniu etiologii i patogenezы schorzenia, a to pozwala na udoskonalanie zalecanych algorytmów diagnostycznych i terapeutycznych. Wprowadzane są do obrotu nowe związki działające na szlaki sygnałowe o udokumentowanej roli w patomechanizmie choroby, jak i związki o nowych mechanizmach działania. Mają się odznaczać coraz więk-

szą skutecznością w zwalczaniu objawów, przy poprawie klasy czynnościowej, łatwością stosowania i dobrym profilem bezpieczeństwa. A monitorowanie leków niedawno zarejestrowanych ma pozwolić na szybką identyfikację potencjalnych działań niepożądanych. Postęp farmakoterapii dotyczy także rosnącej roli leczenia skojarzonego, opartej na łączeniu 2-3 leków celowanych z różnych grup terapeutycznych.

Na uwagę zasługuje rozwój technik chirurgicznych, pozwalających na optymalizację dróg podania niektórych leków. Jednocześnie ze względu na wieloczynnikową etiologię schorzenia, poszukuje się nowych punktów uchwytu oraz związanych z nimi substancji o potencjalnej skuteczności terapeutycznej. Powodzenia upatruje się w terapii genowej i komórkach macierzystych. Poszukiwania utrudniają jednak niedoskonałości modeli zwierzęcych PAH, złożona etiologia choroby i możliwe wzajemne oddziaływania „składowych” zaangażowanych szlaków sygnałowych. Tym samym wyniki prób klinicznych nie zawsze potwierdzają, wykazaną w badaniach przedklinicznych, skuteczność wielu potencjalnych leków w PAH.

PIŚMIENICTWO

- [1] Arnold W.P., Mittal C.K., Katsuki S., Murad F.: Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977; 74: 3203-3207
- [2] Badesch D.B., Feldman J., Keogh A., Mathier M.A., Oudiz R.J., Shapiro S., Farber H.W., McGoon M., Frost A., Allard M., Despain D., Dufton C., Rubin L.J., ARIES-3 Study Group.: ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Ther.*, 2012; 30: 93-99
- [3] Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A., McGoon M.D., Rich S., Badesch D.B., Groves B.M., Tapson V.F., Bourge R.C., Brundage B.H., Koerner S.K., Langleben D., Keller C.A., Murali S., Uretsky B.F. i wsp.: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 296-301
- [4] Bogaard H.J., Natarajan R., Mizuno S., Abbate A., Chang P.J., Chau V.Q., Hoke N.N., Kraskauskas D., Kasper M., Salloum F.N., Voelkel N.F.: Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010; 182: 652-660
- [5] Bonnet S., Michelakis E.D., Porter C.J., Andrade-Navarro M.A., Thébaud B., Bonnet S., Haromy A., Harry G., Moudgil R., McMurtry M.S., Weir E.K., Archer S.L.: An abnormal mitochondrial-hypoxia inducible factor-1 α -Kv channel pathway disrupts oxygen sensing and triggers pulmonary arterial hypertension in fawn hooded rats: similarities to human pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2006; 113: 2630-2641
- [6] Cooper C.J., Landzberg M.J., Anderson T.J., Charbonneau F., Creager M.A., Ganz P., Selwyn A.P.: Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation*, 1996; 93: 266-271
- [7] de Man F.S., Tu L., Handoko M.L., Rain S., Ruiter G., François C., Schalij I., Dorfmueller P., Simonneau G., Fadel E., Perros F., Boonstra A., Postmus P.E., van der Velden J., Vonk-Noordegraaf A. i wsp.: Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012; 186: 780-789
- [8] Dempo Y., MacLean M.R.: Pulmonary hypertension: therapeutic targets within the serotonin system. *Br. J. Pharmacol.*, 2008; 155: 455-462
- [9] Do e Z., Fukumoto Y., Takaki A., Tawara S., Ohashi J., Nakano M., Tada T., Saji K., Sugimura K., Fujita H., Hoshikawa Y., Nawata J., Kondo T., Shimokawa H.: Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ. J.*, 2009; 73: 1731-1739
- [10] Dumitrascu R., Kulcke C., Königshoff M., Kouri F., Yang X., Morrell N., Ghofrani H.A., Weissmann N., Reiter R., Seeger W., Grimminger F., Eickelberg O., Schermuly R.T., Pullamsetti S.S.: Terguride ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Eur. Respir. J.*, 2011; 37: 1104-1118
- [11] Duong-Quy S., Bei Y., Liu Z., Dinh-Xuan A.T.: Role of Rho-kinase and its inhibitors in pulmonary hypertension. *Pharmacol. Ther.*, 2013; 137: 352-364
- [12] Egermayer P., Town G.I., Peacock A.J.: Role of serotonin in the pathogenesis of acute and chronic pulmonary hypertension. *Thorax*, 1999; 54: 161-168
- [13] Fedorowicz A., Chłopicki S.: Farmakologia śródbłotka w nadciśnieniu płucnym. *Kardiolog. Pol.*, 2005; 63 (Suppl. 2): S462-S467
- [14] Forfia P.R., Mathai S.C., Fisher M.R., Houston-Harris T., Hemnes A.R., Champion H.C., Girgis R.E., Hassoun P.M.: Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008; 177: 1364-1369
- [15] Francis S.H., Busch J.L., Corbin J.D., Sibley D.: cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol. Rev.*, 2010; 62: 525-563
- [16] Frantz R.P., McDevitt S., Walker S.: Baseline NT-proBNP correlates with change in 6-minute walk distance in patients with pulmo-

- nary arterial hypertension in the pivotal inhaled treprostinil study TRIUMPH-1. *J. Heart Lung Transplant.*, 2012; 31: 811-816
- [17] Frishman W.H., Huberfeld S., Okin S., Wang Y.H., Kumar A., Sha-reef B.: Serotonin and serotonin antagonism in cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J. Clin. Pharmacol.*, 1995; 35: 541-572
- [18] Fukumoto Y., Matoba T., Ito A., Tanaka H., Kishi T., Hayashidani S., Abe K., Takeshita A., Shimokawa H.: Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart*, 2005; 91: 391-392
- [19] Fukumoto Y., Yamada N., Matsubara H., Mizoguchi M., Uchino K., Yao A., Kihara Y., Kawano M., Watanabe H., Takeda Y., Adachi T., Osanai S., Tanabe N., Inoue T., Kubo A. i wsp.: Double-blind, placebo-controlled clinical trial with a rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension. *Circ. J.*, 2013; 77: 2619-2625
- [20] Galie N., Barbera J.A., Frost A.E., Ghofrani H.A., Hoeper M.M., Mc Laughlin V.V., Peacock A.J., Simonneau G., Vachiery J.L., Grünig E., Oudiz R.G., Vonk-Nordegraaf A., White R.J., Blair C., Gillies H. i wsp.: Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2015; 373: 834-844
- [21] Galie N., Boonstra A., Ewert R., Gomez-Sanchez M.A., Barbera J.A., Torbicki A., Bremer H., Ghofrani A., Naeije R., Gruenig E., Leuchte H., Simonneau G., Klose H., Peacock A., Wilkens H. i wsp.: Effects of inhaled aviptadil (vasoactive intestinal peptide) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010; 181: A2516
- [22] Galie N., Corris P.A., Frost A., Girgis R.E., Granton J., Jing Z.C., Klepetko W., McGoon M.D., McLaughlin V.V., Preston I.R., Rubin L.J., Sandoval J., Seeger W., Keogh A.: Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013; 62 (Suppl. 25): D60-D72
- [23] Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., Torbicki A., Vachiery J.L., Barbera J.A., Beghetti M., Corris P., Gaine S., Gibbs J.S., Gomez-Sanchez M.A., Jondeau G., Klepetko W., Opitz C., Peacock A. i wsp.: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.*, 2009; 34: 1219-1263
- [24] Galie N., Manes A., Branzi A.: The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc. Res.*, 2004; 61: 227-237
- [25] Galie N., Müller K., Scalise A.V., Grünig E.: PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.*, 2015; 45: 1314-1322
- [26] Galie N., Palazzini M., Manes A.: Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur. Heart J.*, 2010; 31: 2080-2086
- [27] Ghofrani H.A., Galie N., Grimminger F., Grünig E., Humbert M., Jing Z.C., Keogh A.M., Langleben D., Kilama M.O., Fritsch A., Neuser D., Rubin L.J.: PATENT-1 Study Group: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 369: 330-340
- [28] Ghofrani H.A., Morrell N.W., Hoeper M.M., Olschewski H., Peacock A.J., Barst R.J., Shapiro S., Golpon H., Toshner M., Grimminger F., Pascoe S.: Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010; 182: 1171-1177
- [29] Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D., Michel R.P., Levy R., Shennib H., Kimura S., Masaki T., Duguid W.P., Stewart D.J.: Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328: 1732-1739
- [30] Gombert-Maitland M., Bull T.M., Saggar R., Barst R.J., Elgazayerly A., Fleming T.R., Grimminger F., Rainisio M., Stewart D.J., Stockbridge N., Ventura C., Ghofrani A.H., Rubin L.J.: New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013; 62 (Suppl. 25): D82-D91
- [31] Guilly C., Eddahibi S., Agard C., Guignabert C., Izikki M., Tu L., Savale L., Humbert M., Fadel E., Adnot S., Loirand G., Pacaud P.: RhoA and Rho kinase activation in human pulmonary hypertension: role of 5-HT signaling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009; 179: 1151-1158
- [32] Gunaydin S., Imai Y., Takanashi Y., Seo K., Hagino I., Chang D., Shinoka T.: The effects of vasoactive intestinal peptide on monocrotaline induced pulmonary hypertensive rabbits following cardiopulmonary bypass: a comparative study with isoproterenol and nitroglycerine. *Cardiovasc. Surg.*, 2002; 10: 138-145
- [33] Heldin C.H., Westermark B.: Mechanism of action and *in vivo* role of platelet-derived growth factor. *Physiol. Rev.*, 1999; 79: 1283-1316
- [34] Hoeper M.M., Barst R.J., Bourge R.C., Feldman J., Frost A.E., Galie N., Gómez-Sánchez M.A., Grimminger F., Grünig E., Hassoun P.M., Morrell N.W., Peacock A.J., Satoh T., Simonneau G., Tapson V.F. i wsp.: Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation*, 2013; 127: 1128-1138
- [35] Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M., Channick R.N., Galie N., Boonstra A., Rubin L.J., Horn E.M., Manes A., Simonneau G.: Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur. Respir. J.*, 2004; 24: 353-359
- [36] Humbert M., Morrell N.W., Archer S.L., Stenmark K.R., MacLean M.R., Lang I.M., Christman B.W., Weir E.K., Eickelberg O., Voelkel N.F., Rabinovitch M.: Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 43 (Suppl. 12S): 13S-24S
- [37] Ishikura K., Yamada N., Ito M., Ota S., Nakamura M., Isaka N., Nakano T.: Beneficial acute effects of rho-kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ. J.*, 2006; 70: 174-178
- [38] Janssen W., Schymura Y., Novoyatleva T., Kojonazarov B., Boehm M., Wietelmann A., Luitel H., Murmann K., Krompiec D.R., Tretyn A., Pullamsetti S.S., Weissmann N., Seeger W., Ghofrani H.A., Schermuly R.T.: 5-HT_{2B} receptor antagonists inhibit fibrosis and protect from RV heart failure. *Biomed. Res. Int.*, 2015; 2015: 438403
- [39] Jasińska-Stroschein M., Orszulak-Michalak D.: The current approach into signaling pathways in pulmonary arterial hypertension and their implication in novel therapeutic strategies. *Pharmacol. Rep.*, 2014; 66: 552-564
- [40] Jasińska-Stroschein M., Owczarek J., Plichta P., Orszulak-Michalak D.: Concurrent rho-kinase and tyrosine kinase platelet-derived growth factor inhibition in experimental pulmonary hypertension. *Pharmacology*, 2014; 93: 145-150
- [41] Jing Z.C., Yu Z.X., Shen J.Y., Wu B.X., Xu K.F., Zhu X.Y., Pan L., Zhang Z.L., Liu X.Q., Zhang Y.S., Jiang X., Galie N.: Efficacy and safety of vardenafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension (EVALUATION) study group: Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011; 183: 1723-1729
- [42] Katsiki N., Wierzbicki A.S., Mikhailidis D.P.: Pulmonary arterial hypertension and statins: an update. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2011; 26: 322-326
- [43] Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K., Lederer D.J., Widlitz A., Rosenzweig E.B., Barst R.J.: Selective serotonin reuptake inhibitor use and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2006; 19: 370-374
- [44] Klein M., Schermuly R.T., Ellinghaus P., Milting H., Riedl B., Niko-lova S., Pullamsetti S.S., Weissmann N., Dony E., Savai R., Ghofrani H.A., Grimminger F., Busch A.E., Schäfer S.: Combined tyrosine and serine/threonine kinase inhibition by sorafenib prevents progression of experimental pulmonary hypertension and myocardial remodeling. *Circulation*, 2008; 118: 2081-2090
- [45] Kłozka M., Baranowska-Kuczo M., Pędzińska-Betiuk A., Jackowski K., Kozłowska H.: Teoria serotoninowa a tętnicze nadciśnienie płucne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 738-748
- [46] Kurzyna M.: Epidemiologia i leczenie nadciśnienia płucnego w Polsce AD 2015. http://www.ptkardio.pl/Epidemiologia_i_leczenie_nadcisnienia_plucnego_w_Polsce_AD_2015-2485 (05.05.2016)

- [47] Lajoie A.C., Lauzière G., Lega J.C., Lacasse Y., Martin S., Simard S., Bonnet S., Provencher S.: Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir. Med.*, 2016; 4: 291-305
- [48] Laufs U., Marra D., Node K., Liao J.K.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1). *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 21926-21931
- [49] Leuchte H.H., Baezner C., Baumgartner R.A., Bevec D., Bacher G., Neurohr C., Behr J.: Inhalation of vasoactive intestinal peptide in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.*, 2008; 32: 1289-1294
- [50] Liao J.K., Laufs U.: Pleiotropic effects of statins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2005; 45: 89-118
- [51] Maruno K., Absood A., Said S.I.: VIP inhibits basal and histamine-stimulated proliferation of human airway smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.*, 1995; 268: L1047-L1051
- [52] McLaughlin V., Channick R.N., Ghofrani H.A., Lemarié J.C., Naeije R., Packer M., Souza R., Tapson V.F., Tolson J., Al Hiti H., Meyer G., Hooper M.M.: Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.*, 2015; 46: 405-413
- [53] McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A., Tapson V.F., Murali S., Channick R.N., Badesch D.B., Barst R.J., Hsu H.H., Rubin L.J.: Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006; 174: 1257-1263
- [54] Moreno-Vinasco L., Garcia J.G.: Receptor tyrosine kinase inhibitors in rodent pulmonary hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010; 661: 419-434
- [55] Morrell N.W., Adnot S., Archer S.L., Dupuis J., Jones P.L., MacLean M.R., McMurtry I.F., Stenmark K.R., Thistlethwaite P.A., Weissmann N., Yuan J.X., Weir E.K.: Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009; 54 (Suppl. 1): S20-S31
- [56] Mubarak K.K.: A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir. Med.*, 2010; 104: 9-21
- [57] Patterson K.C., Weissmann A., Ahmadi T., Farber H.W.: Imatinib mesylate in the treatment of refractory idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann. Intern. Med.*, 2006; 145: 152-153
- [58] Perros F., Montani D., Dorfmueller P., Durand-Gasselin I., Tcherakian C., Le Pavec J., Mazmanian M., Fadel E., Mussot S., Mercier O., Hervé P., Emilie D., Eddahibi S., Simonneau G., Souza R. i wsp.: Platelet-derived growth factor expression and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008; 178: 81-88
- [59] Petkov V., Mosgoeller W., Ziesche R., Raderer M., Stiebelhner L., Vonbank K., Funk G.C., Hamilton G., Novotny C., Burian B., Block L.H.: Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111: 1339-1346
- [60] Provencher S., Herve P., Jais X., Lebrec D., Humbert M., Simonneau G., Sitbon O.: Deleterious effects of β -blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology*, 2006; 130: 120-126
- [61] Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., Delcroix M., Galie N., Ghofrani H.A., Jansa P., Jing Z.C., Le Brun F.O., Mehta S., Mittelholzer C.M., Perchenet L., Sastry B.K., Sitbon O., Souza R. i wsp.: Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 369: 809-818
- [62] Rossaint R., Pison U., Gerlach H., Falke K.J.: Inhaled nitric oxide: its effects on pulmonary circulation and airway smooth muscle cells. *Eur. Heart J.*, 1993; 14 (Suppl. 1): 133-140
- [63] Schermuly R.T., Dony E., Ghofrani H.A., Pullamsetti S., Savai R., Roth M., Sydykov A., Lai Y.J., Weissmann N., Seeger W., Grimminger F.: Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 2811-2821
- [64] Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., Celermajer D., Denton C., Ghofrani A., Gomez Sanchez M.A., Krishna Kumar R., Landzberg M., Machado R.F., Olschewski H., Robbins I.M., Souza R.: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013; 62: D34-D41
- [65] Simonneau G., Rubin L., Galie N., Barst R.J., Fleming T.R., Frost A.E., Engel P.J., Kramer M.R., Burgess G., Collings L., Cossons N., Sitbon O., Badesch B.D.: Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2008; 149: 521-530
- [66] Simonneau G., Rubin L.J., Galie N., Barst R.J., Fleming T.R., Frost A., Engel P., Kramer M.R., Serdarevic-Pehar M., Layton G.R., Sitbon O., Badesch D.B.; PACES Study Group: Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Heart Lung Transplant.*, 2014; 33: 689-697
- [67] Sitbon O., Channick R., Chin K.M., Frey A., Gaine S., Galie N., Ghofrani H.A., Hooper M.M., Lang I.M., Preiss R., Rubin L.J., Di Scala L., Tapson V., Adzerikho I., Liu J. i wsp.: Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2015; 373: 2522-2533
- [68] Sitbon O., Jais X., Savale L., Cottin V., Bergot E., Macari E.A., Bouvaist H., Dauphin C., Picard F., Bulifon S., Montani D., Humbert M., Simonneau G.: Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur. Respir. J.*, 2014; 43: 1691-1697
- [69] Sutendra G., Bonnet S., Rochefort G., Haromy A., Folmes K.D., Lopaschuk G.D., Dyck J.R., Michelakis E.D.: Fatty acid oxidation and malonyl-CoA decarboxylase in the vascular remodeling of pulmonary hypertension. *Sci. Transl. Med.*, 2010; 2: 44ra58
- [70] Taraseviciene-Stewart L., Scerbavicius R., Choe K.H., Cool C., Wood K., Tuder R.M., Burns N., Kasper M., Voelkel N.F.: Simvastatin causes endothelial cell apoptosis and attenuates severe pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2006; 291: L668-L676
- [71] The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.*, 2016; 37: 67-119
- [72] Velayati A., Valerio M.G., Shen M., Tariq S., Lanier G.M., Aronow W.S.: Update on pulmonary arterial hypertension pharmacotherapy. *Postgrad. Med.*, 2016; 128: 460-473
- [73] Waxman A.B., Zamanian R.T.: Pulmonary arterial hypertension: new insights into the optimal role of current and emerging prostacyclin therapies. *Am. J. Cardiol.*, 2013; 111 (Suppl. 5): 1A-16A
- [74] Wharton J., Strange J.W., Møller G.M., Growcott E.J., Ren X., Franklyn A.P., Phillips S.C., Wilkins M.R.: Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005; 172: 105-113

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.