

Tętnicze nadciśnienie płucne *Pulmonary arterial hypertension*

Katarzyna Korzeniowska, Irmina Wietlicka, Artur Cieślewicz, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) to rzadka choroba krążenia płucnego, w której postępujący wzrost płucnego oporu naczyniowego prowadzi do niewydolności prawej komory serca i zgonu. Rzadkość występowania choroby oraz niespecyficzność objawów powodują, że rozpoznanie jej jest bardzo trudne. Przez wiele lat TNP uważane było za chorobę o złym rokowaniu. Wprowadzenie terapii celowanej znacznie poprawia przeżywalność pacjentów, spowalnia postęp choroby, ale nie wpływa na jakość życia chorych. (*Farm Współ* 2012; 5: 32-38)

Słowa kluczowe: nadciśnienie płucne, tętnicze nadciśnienie płucne, terapia celowana

Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease of the pulmonary circulation, in which progressive increase in pulmonary vascular resistance leads to right ventricular failure and death. The rarity of the disease and the non-specificity of symptoms make the diagnosis very difficult. For many years, PAH was considered a disease with poor prognosis. The introduction of targeted therapy significantly improves patient survival, slowing the progression of the disease while not affecting the quality of life. (*Farm Współ* 2012; 5: 32-38)

Keywords: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, targeted therapy

Wstęp

Termin „nadciśnienie płucne” (ang. pulmonary hypertension) pojawił się pierwszy raz w 1951 roku w pracy Dresdala i Mitchoma opisującej jednostkę chorobową, której charakterystyczną cechą było podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej. Epidemię zachorowań na tętnicze nadciśnienie płucne obserwowano w latach 1965-1970. Była ona związana z zastosowaniem leków zmniejszających łaknienie (fenfluramina – obecnie wycofana z rynku).

Aktualnie nadciśnienie płucne (NP), zgodnie z definicją przyjętą przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, to stan patofizjologiczny i hemodynamiczny, definiowany jako wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) ≥ 25 mmHg w spoczynku lub 30 mmHg w czasie wysiłku, oznaczony w cewnikowaniu prawego serca. NP może wystąpić w przebiegu

różnych chorób serca, płuc oraz naczyń płucnych. W aktualnej klasyfikacji NP wyróżnia się 5 podstawowych grup tej choroby:

- 1 - tętnicze nadciśnienie płucne (TNP),
- 2 - nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca,
- 3 - nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji,
- 4 - przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne,
- 5 - nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie.

Jednym z rodzajów nadciśnienia płucnego jest tętnicze nadciśnienie płucne (TNP), należące do grupy rzadkich patologii dotyczących krążenia płucnego. TNP zostało uznane przez Komisję Europejską oraz odpowiednie instytucje zdrowotne w USA, Australii i Japonii za chorobę ultraradką. Zgodnie z danymi

statystycznymi, co roku na świecie patologia ta pojawia się średnio u 4-5 osób na każdy milion populacji, a jedna z postaci (idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne) diagnozowana jest u 1-2 osób na milion populacji na rok.

W Polsce ciągle brak jest wiarygodnych danych dotyczących epidemiologii tętniczego nadciśnienia płucnego. Szacuje się, że w Polsce zapada na nie 38-70 osób rocznie. Na idiopatyczne TNP chorują głównie ludzie młodzi, średnia wieku pacjentów nie przekracza 35 lat, a kobiety chorują dwa razy częściej niż mężczyźni [1,2].

Około 50 % przypadków stanowi idiopatyczne TNP, którego przyczyny rozwoju nie są znane. Dziedziczne podłoże choroby potwierdza się u tylko niewielkiej części pacjentów. Do czynników ryzyka rozwoju TNP zalicza się choroby układowe tkanki łącznej (tzw. kolagenozy), zwłaszcza sklerodermię, infekcję wirusem HIV oraz nadciśnienie wrotne.

Zarówno obecność mutacji genetycznej, jak i pojawienie się czynników ryzyka nie oznaczają, że TNP się rozwinie – diagnozuje się je jedynie u około 20% osób z nieprawidłowym genem i około 10% chorych ze sklerodermią oraz znacznie rzadziej w związku z innymi znanymi lub podejrzanymi o wpływ na rozwój TNP czynnikami ryzyka.

U pacjentów z TNP wzrost oporu w krążeniu płucnym spowodowany jest wieloma morfologicznymi zmianami w ścianach naczyń (prolifracja śródbłonna, rozrost fibroblastów i ich transformacja w miofibroblasty, proliferacja mięśni gładkich, pogrubienie błony wewnętrznej i środkowej tętnic płucnych oraz nadmierna synteza, odkładanie się kolagenu w ścianach naczyń, obkurczenie tętniczek płucnych, zakrzepica w świetle drobnych naczyń). Zmianom tym towarzyszy również dysfunkcja wydzielnicza (zaburzenie równowagi pomiędzy substancjami rozkurczającymi i kurczącymi naczynia), proliferacja i apoptoza komórki. Konsekwencją wzrostu oporu naczyń płucnych jest przerost, a następnie dysfunkcja prawej komory serca [3,4].

Niestety, objawy tętniczego nadciśnienia płucnego są mało specyficzne - duszność wysiłkowa, zmęczenie, osłabienie, bóle w klatce piersiowej oraz omdlenia występują również w wielu innych chorobach układu krążenia i układu oddechowego. Rozwój choroby skutkuje pojawieniem się objawów niewydolności prawokomorowej (powiększenie wątroby, wodobrzusze, poszerzenia żył szyjnych, obrzęki obwodowe i sinica centralna), suchego kaszlu i chrypki, bólu w klatce piersiowej podczas

wysiłku fizycznego (ból dławicowy) oraz krwioplucia.

Nieleczona choroba skutkuje wysoką śmiertelnością, mediana czasu przeżycia od momentu rozpoznania nie przekracza 3 lat.

Diagnostyka pacjenta z podejrzeniem tętniczego nadciśnienia płucnego wymaga przeprowadzenia szeregu badań, takich jak:

- rtg klatki piersiowej,
- badanie elektrokardiograficzne (ekg),
- badanie echokardiograficzne (tzw. echo serca),
- scyntygrafia perfuzyjna płuc,
- tomografia komputerowa klatki piersiowej,
- arteriografia tętnic płucnych,
- cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne),
- test reaktywności naczyń płucnych,
- ocena wydolności wysiłkowej (test 6-minutowego marszu).

W badaniach laboratoryjnych krwi oznacza się: gazometrię, miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przeciwciała anti-HIV, morfologię krwi, enzymy wątrobowe, stężenie BNP lub NT-proBNP [5,6].

Zdiagnozowanie tej rzadkiej choroby pozwala na szybkie rozpoczęcie leczenia w ośrodku specjalistycznym. Badania przeprowadzane do oceny klinicznej i hemodynamicznej wykorzystywane są również jako informacje rokownicze w tzw. 4-stopniowej klasyfikacji WHO:

■ Klasa I

Chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.

■ Klasa II

Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.

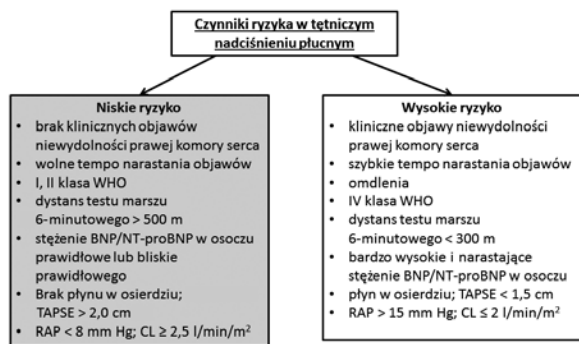
■ Klasa III

Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.

■ Klasa IV

Chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez

pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności prawej komory serca. Dusznosc i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy [3].



Rycina 1. Czynniki ryzyka tętniczego nadciśnienia płucnego [4,7]

Figure 1. The risk factors for pulmonary arterial hypertension [4,7]

TAPSE: amplituda ruchu skurczowego pierścienia trójdzielonego (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)

RAP: ciśnienie w prawym przedsionku (Right Atrial Pressure)

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego

Leczenie płucnego nadciśnienia tętniczego obejmuje terapię celowaną, której towarzyszy leczenie wspomagające oraz zmiana trybu życia.

■ Zalecenia ogólne

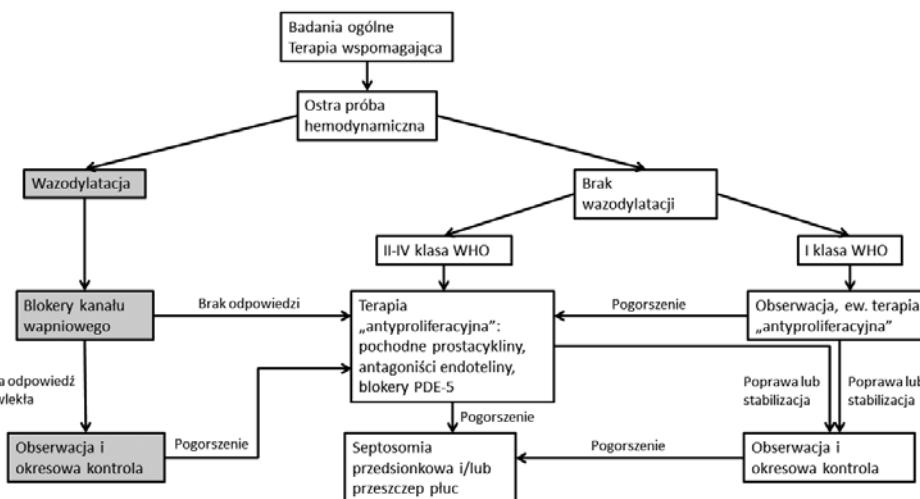
Specyfika choroby (rzadkie występowanie, ciężki, zagrażający życiu przebieg) często jest powodem pogorszenia stanu psychicznego oraz izolacji społecznej. Dlatego chorych i ich rodziny zachęca się do korzystania z porad dotyczących zwykłych, codziennych czynności oraz do uczestniczenia w grupach wsparcia.

Aktywność fizyczna i rehabilitacja nadzorowana

U pacjentów z TNP zaleca się ograniczoną aktywność fizyczną - chorzy powinni unikać wysiłku powodującego silną duszność, zawroty głowy lub ból w klatce piersiowej. Należy jednak podejmować kontrolowany, systematyczny program rehabilitacyjny, który poprawia wydolność i zapobiega utracie masy mięśniowej

Ciąża

Pomimo małej populacji pacjentek z TNP wiadomo, że ciąża znacznie przyspiesza rozwój choroby i wiąże się z 30-50% śmiertelnością w tej grupie chorych, dlatego patologia ta jest przeciwwskazaniem do zachodzenia w ciążę. Z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić zasady antykoncepcji, a w przypadku zajścia w ciążę zalecać jej przerwanie. Jeśli pacjentka pragnie ciążę utrzymać, powinna być prowadzona przez doświadczony zespół położników i anestezjologów, współpracujący z ośrodkiem kardiologicznym.



Rycina 2. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym [3]

Figure 2. The treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension patients [3]

Zapobieganie zakażeniom

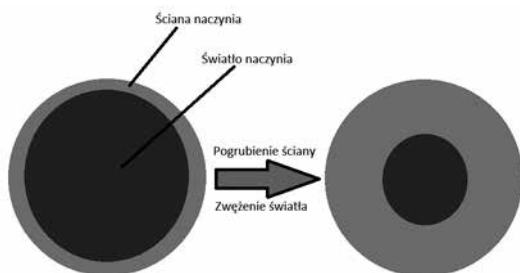
Infekcje (zapalenie płuc) często doprowadzają do pogorszenia stanu ogólnego chorych i zgonu pacjenta. Dlatego też pacjentom z TNP zaleca się szczepienia przeciwko grypie i pneumokokowemu zapaleniu płuc.

Podróże

Do tej pory nie przeprowadzono badań oceniających potrzebę suplementacji tlenu podczas długotrwałych lotów u chorych [4,8,9].

Leczenie farmakologiczne

Ta metoda leczenia prowadzona jest w wyspecjalizowanych ośrodkach z zastosowaniem nowoczesnych procedur. Celem farmakoterapii jest zapobieganie wystąpieniu i/lub zniesienie już występujących objawów prawokomorowej niewydolności serca oraz zatrzymanie postępu choroby związanej z przebudową naczyń płucnych.



Rycina 3. Zmiany zachodzące w tętnicach płucnych podczas tętniczego nadciśnienia płucnego
Figure 3. Changes of pulmonary arteries in pulmonary arterial hypertension

Leczenie: swoista farmakoterapia

Leczenie swoiste obejmuje zarówno celowaną terapię farmakologiczną, jak i leczenie interwencyjne. W terapii TNP znalazły zastosowanie cztery grupy leków: antagoniści kanału wapniowego, prostanoidy, inhibitory fosfodiesterazy 5 oraz inhibitory receptorów dla endoteliny-1.

Antagoniści wapnia

Przed włączeniem do terapii tej grupy leków zaleca się wykazanie reaktywności naczyń płucnych podczas badania hemodynamicznego. Taką odpowiedź wykazuje tylko około 10% pacjentów z TNP. Dbowe dawki leków, skuteczne w TNP, są dość wysokie, np.

120-240 mg nifedypiny, 240-720 mg diltiazemu i do 20 mg amlodypiny [4,10].

Prostanoidy

Korzystne działanie prostacykliny i jej pochodnych udokumentowane zostało w wielu badaniach. Ich wyniki wskazują na efekt naczyniorozszerzający, antyagregacyjny, cytoprotekcyjny i antyproliferacyjny, wyrażający się spadkiem oporu płucnego i wzrostem indeksu sercowego. Badania te przyczyniły się również do wprowadzenia stabilnych analogów prostacykliny o odmiennych właściwościach farmakokinetycznych, ale o jakościowo zbliżonym profilu farmakodynamicznym. Stosowane są:

- Epoprostenol (syntetyczna prostacyklina) - stosowany w leczeniu TNP od lat 90 XX wieku. Trudności w jego podawaniu w codziennej praktyce klinicznej wynikają z bardzo krótkiego czasu jego półtrwania (3-5 min) oraz zaledwie 8-godzinne go czasu stabilności w roztworze. Terapię rozpoczyna się dawką 2-4 ng/kg/min, docelowo 20-40 ng/kg/min.
- Iloprost (syntetyczny analog prostacykliny) - stosowany dożylnie, doustnie i w postaci aerozolu (podawany wziewnie obniża ciśnienie w tętnicy płucnej w stopniu porównywalnym z prostacyklina, ale efekt ten utrzymuje się dłużej) [11]. Lek powoduje spadek oporu płucnego, ciśnienia w tętnicy płucnej, wzrost rzutu minutowego serca. Stosowany jako terapia inhalacyjna, minimum co 3-4 godz. Średnia dobową dawką to 30 µg.
- Treprostinil (syntetyczny analog epoprostenolu) - stosowany podskórnie (preferowana droga podania w leczeniu ambulatoryjnym) i dożylnie. Badania w tej grupie leków nakierowane są na opracowanie doustnej postaci prostanoidów.

Działania niepożądane rejestrowane podczas stosowania prostanoidów to przede wszystkim zaczerwienienie skóry, bóle głowy, biegunka, nudności, ból mięśni, kości, w tym i żuchwy (pojawiające się zazwyczaj na początku jedzenia). U pacjentów stosujących prostanoidy w postaci dożylnej i podskórnej występują także zakażenia miejscowe i ogólne, oraz zakrzepy [4,8].

Antagoniści receptora endoteliny

Endotelina-1 jest peptydem silnie obkurczającym tętnice, w tym tętnice wieńcowe. Jej działanie prozapalne, mitogenne oraz nasilające adhezję płytek skutkuje dysfunkcją śródbłonna [12].

Aktywacja układu endoteliny w osoczu, jak i w tkance płucnej została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych. Endotelina 1 kurczy naczynia, działa mitogenicznie i wiąże się z receptorami o dwu różnych izoformach (A i B), które są obecne w komórkach mięśni gładkich naczyń płucnych. Receptory endotelinowe B występują również w komórkach śródbłonna, a efektem ich pobudzenia jest uwolnienie substancji wazodylatacyjnych i antyproliferacyjnych (np. NO i prostacyliny), mogących znosić niekorzystny wpływ endoteliny 1. Należą tutaj:

- Bosentan - antagonist receptorów endotelinowych A i B, podawany doustnie. Leczenie bosentanem rozpoczyna się od dawki 62,5 mg stosowanej dwa razy dziennie, którą zwiększa się do 125 mg dwa razy dziennie po 4 tygodniach leczenia. Lek zmniejsza opór naczyniowy zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, czego wynikiem jest zwiększenie pojemności minutowej serca, bez zwiększenia częstości akcji serca.
- Sitaksentan - selektywny antagonist receptora endotelinowego A, podawany doustnie w dawce dobowej 100 mg.
- Ambrisentan - selektywny antagonist receptora endotelinowego A. Cechuje się zdecydowanie najmniejszą hepatotoksycznością wśród blokerów receptorów endotelinowych. Zatwierdzone obecnie dawkowanie to 5 mg raz dziennie z możliwością zwiększenia do 10 mg raz dziennie, jeśli wstępna dawka leku jest dobrze tolerowana.

Charakterystycznym działaniem niepożądanym, obserwowanym podczas terapii tą grupą leków jest zależna od dawki hepatotoksyczność, związana najprawdopodobniej z upośledzeniem wydalania soli żółciowych i ich akumulacją w hepatocytach. Dowodem uszkodzenia wątroby jest zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT i AspAT). Zalecenia FDA nakazują wykonanie testów wątrobowych przed wdrożeniem leczenia oraz comiesięczną kontrolę transaminaz podczas jego trwania. Odnotowano także obniżenie stężenia hemoglobiny, upośledzenie spermatogenezy, bóle i zawroty głowy, nudności, katar, zapalenie zatok oraz duszność i bóle w klatce piersiowej. Możliwość rozwoju niedokrwistości jako powikłania terapii jest powodem monitorowania parametrów układu czerwokrwinkowego podczas terapii antagonistami receptora endoteliny. Działanie teratogenne tych leków powoduje, że są one przeciwwskazane w okresie ciąży.

Należy także podkreślić, że leki te, hamując aktywność wielu izoenzymów cytochromu P450, stosowane równocześnie z innymi środkami leczniczymi metabolizowanymi przez te same izoenzymy (amidaron, warfaryna, leki przeciwrzybicze, leki przeciwcukrzycowe, niektóre antybiotyki) wywołują wiele interakcji, których skutkiem jest wzrost lub obniżenie ich stężenia [4,8,13].

• Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

W prawidłowym funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego, w tym również krążenia płucnego, znaczącą rolę odgrywają procesy skurczu i rozkurczu mięśni gładkich naczyń i kardiomiocytów, zależne od wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznych nukleotydów, tj. cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) i cyklicznego adenozyno- monofosforanu (cAMP). Stężenie tych nukleotydów zależy od równowagi między ich produkcją przez odpowiednie cyklazy w odpowiedzi na stymulację zewnętrzną, np. przez NO, a ich degradacją katalizowaną przez fosfodiesterazy.

W degradacji cGMP biorą udział fosfodiesterazy, jedna z nich to fosfodiesteraza typu 5, która występuje w znacznych ilościach w naczyniach płucnych.

Skuteczność inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w terapii TNP wynika z hamowania rozkładu cGMP, co skutkuje jego podwyższonym stężeniem w warunkach zaburzonej funkcji śródbłonna przy zmniejszonym lokalnym wytwarzaniu NO. Poza działaniem wazodylatacyjnym w krążeniu płucnym, w terapii nadciśnienia płucnego wykorzystuje się również ich efekt antyproliferacyjny i proapoptotyczny, mogący prowadzić do odwrócenia przebudowy tętnic płucnych.

Leki z tej grupy są skuteczne w terapii pierwotnego, jak i związanego z układowymi chorobami tkanki łącznej PNT. Stosowane są:

- Sildenafil - silny i wybiórczy inhibitor fosfodiesterazy typu 5, aktywny po podaniu doustnym. Zarejestrowana dawka leku to 20 mg trzy razy dziennie, ale utrzymywanie się efektu leczniczego przez rok wykazano tylko dla dawki 80 mg trzy razy dziennie. W praktyce często trzeba zwiększać dawkę powyżej 20 mg trzy razy dziennie (zwykle do 40–80 mg trzy razy dziennie).
- Wardenafil
- Tadanafil - stosowany w dawce 5- 40 mg raz dziennie. Korzystny wpływ leku na wydolność fizyczną, objawy kliniczne, parametry hemodynamiczne oraz czas do wystąpienia progresji choroby obserwowano przy stosowaniu dawki maksymalnej.

Należy zaznaczyć, że leki wpływając na fosfodiesterazę typu 5 mogą także być powodem występowania działań niepożądanych, takich jak napadowe zaczerwienienie skóry, bóle głowy i krwawienia z nosa, niewielki spadek ciśnienia, dolegliwości dyspeptyczne, bóle mięśniowe [4,8,14,15].

Leczenie skojarzone

W wielu ośrodkach leczących TNP stosuje się przede wszystkim leczenie skojarzone – chorym jednocześnie podaje się więcej niż jedną grupę leków swoistych dla TNP, np. antagoniści receptora endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy 5, prostanoidy i nowe substancje. Odległe efekty skuteczności i bezpieczeństwa takiego postępowania są przedmiotem wielu toczących się obecnie badań klinicznych.

Swoiste leczenie interwencyjne

Swoiste leczenie interwencyjne obejmuje septostomię balonową i przeszczep płuc.

Septostomia balonowa jest zabiegiem paliatywnym, podczas którego wytwarza się połączenia pomiędzy prawym a lewym przedsionkiem, w celu odbarczenia prawej komory serca i zwiększenia obciążenia wstępnego lewej komory i w konsekwencji rzutu minutowego serca.

Przeszczep płuc, a niekiedy płuc i serca, jest ważną opcją terapeutyczną mimo postępu w leczeniu farmakologicznym. U chorych z TNP 5-letnie przeżycie po przeszczepie płuc wynosi 45-50%.

W terapii TNP stosowane jest także leczenie wspomagające:

- Leczenie przeciwkrzepliwe, ze względu na udział procesów zakrzepowych w patogenezie TNP. U wszystkich pacjentów leczonych acenokumarem lub warfaryną zaleca się stałą okresową kontrolę wskaźnika INR (ang. International

Normalized Ratio), który wskazuje na skuteczność leczenia przeciwzakrzepowego – w Europie zalecany zakres INR wynosi od 2,0 do 3,0. Stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej zaleca się u chorych nietolerujących doustnych antykoagulantów.

- Tlenoterapia.
- Leczenie niewydolności serca (leki moczopędne, digoksyna) [4,8].

Podsumowanie

Nadciśnienie płucne do niedawna było uznawane za jedną z najbardziej śmiertelnych chorób. Zdiagnozowanie tętniczego nadciśnienia płucnego w zaawansowanym stadium w latach 80-tych XX wieku wiązało się przeciętnie z 6 miesięcznym przeżyciem pacjenta i nie przekraczało 3 lat.

Obecnie nowe metody leczenia oraz leki nowej generacji wprowadzone w ostatnich latach znacznie poprawiły rokowanie w tej grupie chorych. Nowoczesna farmakoterapia prowadzi do znacznej poprawy objawów i zwolnienia tempa pogorszenia klinicznego. Pomimo postępu, TNP pozostaje nadal chorobą przewlekłą i nieuleczalną.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 854 92 16

✉ katakorz@wp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Nożyński J, Zembala-Nożyńska E. Nadciśnienie płucne. W Skalski J.H, Religa Z (red.). Kardiologia dziecięca. Katowice: Wydawnictwo Naukowe „Śląsk”; 2003.
2. Terapeutyczne programy zdrowotne 2010. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego.
3. Torbicki A, Kurzyńska M. Nadciśnienie płucne. W: Szczeklik A (red.). Choroby Wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2011; str. 413-422.
4. Sobkowicz B. Leczenie nadciśnienia płucnego – terażniejszość, przyszłość, sytuacja w Polsce. Kardiologia Praktyczna 2011;1:86-92.

5. aotm.gov.pl - Zastosowanie bozentanu, epoprostenolu, i loprostu, sylденаflu i treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce.
6. www.tetniczenadcisnienieplucne.pl
7. McLaughlin V & Goon M. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2006;114:1417-31.
8. Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. *Kardiol Pol* 2009;67:11(Supl. 7):491-544.
9. Szyszka A. Nadciśnienie płucne. *Przew Lek* 2008;1:84-6.
10. Halawa B. Nadciśnienie tętnicze płucne. *Adv Clin Exp Med* 2005;14:1253-61.
11. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
12. Skindzielewski J, Werner B. Rola endoteliny-1 w chorobach układu sercowo-naczyniowego oraz w schorzeniach pozasercowych u dorosłych i dzieci. *Pol Przeg Kardiol* 2009;11:201-4.
13. Dobrek Ł, Thor P. Antagoniści endoteliny i ich znaczenie w farmakoterapii *Pol Merk Lek* 2010;XXVIII:167, 404.
14. Josiak K, Inorowicz E, Kremis E i wsp. Czy jest miejsce na terapię inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 u chorych z niewydolnością serca? *Kardiol Pol* 2011;69:952-7.
15. Dworzański W, Jaskólska A, Szumiło M i wsp. Powikłania sercowo-naczyniowe inhibitorów fosfodiesterazy-5. *Pol Merk Lek* 2011;XXX: 176, 139.