

Současný stav a perspektivy farmakoterapie plicní arteriální hypertenze

MUDr. Pavel Jansa

II. interní klinika kardiologie a angiologie,

Centrum pro plicní hypertenzi VFN a 1. lékařská fakulta UK, Praha

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je primární onemocnění plicních arteriol, které vede k progredující prekapilární plicní hypertenzi a bez léčby relativně rychle k selhání pravé komory srdeční a k úmrtí nemocného. PAH vzniká buď z neznámé příčiny, nebo je asociována se známou vyvolávající příčinou (systémová onemocnění pojiva, jaterní onemocnění, vrozené zkratové srdeční vady, HIV infekce, abúzus některých anorektik). Současnou farmakoterapii PAH lze rozdělit na konvenční (léčba srdečního selhání, antikoagulační léčba, blokátory kalciových kanálů) a specifickou (prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5). O způsobu léčby rozhoduje test akutní plicní vazodilatace. Pouze nemocní s pozitivním testem jsou indikováni k léčbě vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů. V případě negativního testu je vedle chronické antikoagulační léčby indikována specifická farmakoterapie jako monoterapie nebo jako kombináční léčba. K nově studovaným experimentálním léčebným možnostem u PAH patří agonisté receptorů pro prostacyclin, aktivátory a stimulatory solubilní guanylát cyklázy, statiny, antagonisté receptorů pro serotonin a blokátory serotoninového transportéru, inhibitory Rho-kinázy, vazoaktivní intestinální peptid nebo inhibitory tyrozin kinázy.

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

Current status and perspectives of pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a primary disease of pulmonary arterioles resulting in progressive precapillary pulmonary hypertension and, if untreated, it relatively rapidly leads to right ventricular failure and death. PAH either occurs due to unknown causes or is associated with a known cause (connective tissue disease, liver disease, congenital heart disease, HIV infection or abuse of some anorectic drugs). Current pharmacotherapy of PAH can be divided into conventional (treatment of heart failure, anticoagulation treatment, calcium channel blockers) and specific (prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors). The method of treatment is determined by the use of acute pulmonary vasodilation testing. Treatment with high doses of calcium channel blockers is only indicated in patients with a positive test. Those who test negative receive, in addition to long-term anticoagulation treatment, a specific pharmacotherapy as monotherapy or combination therapy. Newly investigated experimental treatment options in PAH include prostacyclin receptor agonists, soluble guanylate cyclase activators and stimulators, statins, serotonin receptor antagonists and serotonin transporter blockers, Rho kinase inhibitors, vasoactive intestinal peptide or tyrosine kinase inhibitors.

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

Interní Med. 2010; 12(4): 182–185

Úvod

Současná klinická klasifikace rozeznává 5 základních skupin chronické plicní hypertenze. První skupinu představuje plicní arteriální hypertenze (PAH), perzistující plicní hypertenze novorozenců, plicní venookluzivní nemoc a plicní kapilární hemangiomatóza. Druhá skupina je označována jako plicní hypertenze při srdečních onemocněních, třetí skupina zahrnuje plicní hypertenzi při plicních onemocněních a/nebo hypoxii. Čtvrtá skupina je označována jako chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH). Pátá skupina zahrnuje chronické plicní hypertenze z jiných nebo nejasných příčin (při některých hematologických, systémových a metabolických chorobách a dále při vrozených srdečních vadách jiných než s levo-pravým zkratem) (1).

PAH je potenciálně fatální onemocnění plicního oběhu vedoucí k selhání pravé komory srdeční. Vzniká buď z příčiny neznámé (idiopatická PAH), nebo v souvislosti s mutací některých genů (hereditární PAH), případně v souvislosti s expozicí některým farmakům a toxickým látkám. Další příčinou PAH může být řada známých vyvolávajících stavů, jako jsou systémová onemocnění pojiva, HIV infekce, portální hypertenze, vrozené srdeční vady s levo-pravým zkratem, schizozomiáza, chronické hemolytické anémie (asociovaná PAH).

Hemodynamicky je PAH definována středním tlakem v plicnici nad 25 mm Hg a normálním tlakem v zaklínění.

V Evropě, USA, Kanadě a Japonsku se výskyt PAH odhaduje celkem na několik set tisíc případů. Většina nemocných však nepochybně žije

v lidnatých a ekonomicky méně rozvinutých zemích, kde však přesnější představu o epidemiologii postrádáme.

Hlavní změny v oblasti plicní mikrocirkulace u pacientů s PAH zahrnují vazokonstrikci, cévní remodelaci (proliferují buňky endotelu, hladkého svalstva a dochází ke změnám v extracelulární matrix) a trombózu v důsledku relativní nadprodukce faktorů s účinky vazokonstrikčními, růstovými a trombogenními (endotelin, serotonin, tromboxan) nad faktory s účinky vazodilatačními, antiproliferačními a antitrombotickými (NO, prostacyclin, vazoaktivní intestinální peptid).

Intenzivní rozvoj farmakoterapie v posledních 20 letech je nepochybně příčinou značného zájmu o PAH jako o onemocnění dříve prakticky neléčitelné a dnes relativně dobře therapeutic

ky ovlivnitelné. Léky užívané v terapii PAH jsou charakterizovány nejen účinky vazodilatačními, ale také působením na progresi remodelačních změn (2). Perspektivním cílem farmakoterapie je však nejen remodelaci zpomalit, ale rovněž ji zvrátit a indukovat deremodelaci.

Konvenční farmakoterapie

Vedle běžných postupů používaných v léčbě chronického pravostranného srdečního selhání (diuretika, oxygenoterapie, případně digitalis) patří ke konvenční terapii PAH léčba antikoagulační a léčba blokátory kalciových kanálů.

Chronická antikoagulační léčba warfarinem je u PAH indikována, zejména pokud je střední tlak v plicnici vyšší jak 30–35 mm Hg. Cílové INR se má pohybovat kolem 2, při pozitivitě antifosfolipidových protilátek kolem 3 (3).

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

Prostanoidy a agonisté receptorů pro prostacyklin

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

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

Treprostinil umožňuje díky své stabilitě subkutánní podání. Dlouhodobý efekt podkožně podávaného treprostinilu je srovnatelný s léčbou intravenózním prostanoidem (6). Limitem však je lokální bolestivá reakce v místě podkožní infuze. Vyskytuje se až u 85% léčených a v řadě případů vede k přerušení léčby.

Tabulka 1. Přehled současných specifických léků u PAH

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

Tabulka 2. Přehled nově studovaných léků u PAH

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

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

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

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

Antagonisté receptorů pro endotelin

Endotelin-1 (ET-1) hraje zásadní roli v regulaci kardiovaskulárního systému, respiračního systému a v regulaci metabolismu vody a iontů. ET-1 vedle vazokonstrikce indukuje hypertrofii a hyperplazii různých buněk, proliferaci fibroblastů, produkci extracelulární matrix a rovněž

aktivuje mechanismy zánětlivé reakce. Působení ET-1 je zprostředkováno vazbou na receptory ET_A a ET_B. Receptor ET_A je exprimován zejména na buňkách hladkého svalstva a na fibroblastech. Endotelinový receptor ET_B je vedle buněk endotelialiálních rovněž exprimován na buňkách hladkého svalstva, fibroblastech a makrofázích. Aktivace receptoru ET_A je odpovědná za vazokonstrikci a proliferaci. U zdravých jedinců vede aktivace receptoru ET_B především k vazodilataci díky stimulaci produkce NO a prostacyklinu, dále brání apoptóze a inhibuje expresi endotelin konvertujícího enzymu. Aktivace receptoru ET_B však v důsledku jeho exprese na buňkách hladkého svalstva a na fibroblastech může vést také k vazokonstrikci, proliferaci a fibróze.

Aktivovaný endotelinový systém u PAH lze ovlivnit duální nebo selektivní blokádou endotelinových receptorů. Dilematická je nadále superiorita jedné z obou strategií. Duální blokáda může vést k potlačení protektivní aktivity receptoru ET_B, a ke zvýšení hladiny cirkulujícího ET. Naopak selektivní blokáda receptoru ET_A sníží hladinu cirkulujícího ET-1, neovlivní však vazokonstrikční a proliferační účinky ET-1 zprostředkované aktivací receptoru ET_B. Účinek antagonistů receptorů pro ET na prevenci rozvoje a ovlivnění plicní hypertenze je znám z řady experimentů na zvířatech. Účinek selektivní blokády receptoru ET_A nebo duální blokády obou izoform receptoru pro ET se liší v závislosti na použitém animálním modelu. Tyto rozdíly lze zčásti vysvětlit odlišnou proporcí izoform ET receptoru na buňkách hladkého svalstva u jednotlivých živočišných

druhů. Existuje jediná experimentální práce přímo srovnávající rozdíl mezi selektivní a duální blokádou receptorů pro ET (9). Přežití bylo ovlivněno příznivě v obou skupinách, v obou skupinách došlo také k obdobné redukci tlaku v plicnici. Podobné srovnání u člověka postrádáme. Adaptace závěrů z experimentálních studií do klinické praxe není pochopitelně možná bez výhrad. Relevantní závěry pro humánní medicínu lze činit především na základě výsledků randomizovaných klinických studií.

U nemocných s PAH byly dosud s úspěchem zkoušeny obě strategie ovlivnění aktivovaného endotelinového systému. Existuje rozsáhlá klinická evidence o účinnosti jak duální blokady bosentanem, ale i selektivní blokady receptoru ET_A sitaxsentanem a ambrisentanem (10, 11, 12). Všechny tři preparáty byly testovány v relativně krátkých randomizovaných klinických studiích (maximální doba trvání studie byla 18 týdnů) a byly registrovány pro léčbu PAH. Léčba těmito přípravky vede ke srovnatelnému zlepšení hemodynamických parametrů a ke srovnatelnému prodloužení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí. Rovněž jednoleté přežití při léčbě antagonisty receptorů pro endotelin je srovnatelné a pohybuje se kolem 95 %.

Jednotliví antagonisté receptorů pro endotelin se liší v bezpečnostním profilu a v interakci se současně podávanými dalšími přípravky. Hepatopatie se vyskytuje častěji při léčbě bosentanem, méně často při léčbě sitaxsentanem a ambrisentanem. K retenci tekutin dochází při léčbě bosentanem, sitaxsentanem i ambrisentanem. Bosentan potencuje metabolismus warfarinu a sildenafilu. Sitaxsentan neinteraguje s metabolismem sildenafilu, ale zpomaluje metabolismus warfarinu. Lékové interakce mezi ambrisentanem, sildenafilem a warfarinem se nevyskytují.

Macitentan je nový tkáňově specifický duální antagonist receptorů pro endotelin (13). V současné době je u PAH testován v multicentrické klinické studii.

Inhibitory fosfodiesterázy 5

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

Sildenafil je potentní inhibitor fosfodiesterázy 5 (PDE-5) specifické k cGMP. U pacientů s PAH v klinickém stadiu NYHA II a III byl testován v rozsáhlé multicentrické randomizované

a placebem kontrolované studii (14). V léčené skupině při dávkování 3 x denně 20, 40 nebo 80 mg zlepšil po 12 týdnech funkční zdatnost a hemodynamické parametry. Zlepšení funkční zdatnosti přetrvává i po 12 měsících. Ve většině případů však je nutné zvýšit dávku na 3 x denně 80 mg. Z dlouhodobého sledování je také zřetelný příznivý vliv sildenafilu na přežívání nemocných, nejedná se však o efekt zaregistrované dávky 20 mg, ale u většiny pacientů o efekt dávky vyšší.

Tadalafil je zaregistrován pro léčbu PAH v dávce 40 mg 1 x denně (15).

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

Stimulátory a aktivátory solubilní guanylát cyklázy

Solubilní guanylát cykláza hraje klíčovou roli v aktivaci cGMP v signální cestě NO. Stimulátory zesilují účinek NO na guanylát cyklázu, zatímco aktivátory mohou indukovat vazodilataci i bez působení NO. V experimentu stimulátory i aktivátory příznivě ovlivňují remodelaci. Ve fázi klinického výzkumu u nemocných s PAH a CTEPH je perorální stimulátor solubilní guanylát cyklázy (BAY 63-2521, Riociguat) (16). Vede k poklesu tlaku v plicnici a ke zvýšení srdečního výdeje.

Statiny

Na zvířecím modelu vede vysoká dávka simvastatinu k příznivému ovlivnění remodelace v plicních cévách. V klinice by tak bylo možné od léčby statiny očekávat spíše zpomalení progresu onemocnění než zlepšení hemodynamiky a funkční kapacity.

Antagonisté receptorů pro serotonin a blokátory serotoninového transportéru

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

Inhibitory Rho-kinázy

Rho-kináza má významnou úlohu v regulaci cévního tonu a v regulaci proliferace buněk hladkého svalstva. Inhibitor Rho-kinázy fasudil se jeví jako slibný na zvířecích modelech plicní

hypertenze, jeho klinické využití však může být komplikováno nefrotoxicitou.

Vazoaktivní intestinální peptid

Vazoaktivní intestinální peptid (VIP) inhibuje agregaci trombocytů, proliferaci buněk hladkého svalstva a má významné vazodilatační účinky. Na malé skupině nemocných s PAH je dokumentováno zlepšení funkčních a hemodynamických parametrů po podání 4 x 50 µg VIP denně. Byl testován i akutní hemodynamický účinek inhalace 100 µg VIP (17).

Inhibitory tyrozin kinázy

Inhibitory tyrozin kinázy se jeví jako slibné v navození deremodelace v plicních arteriolách u pacientů s PAH, především ovlivněním apoptózy. Imatinib, užívaný v léčbě chronické myeloidní leukemie, inhibuje rovněž tyrozin kinázu receptoru pro růstový faktor derivovaný z destiček (PDGF) a tak ovlivňuje proliferaci buněk hladkého svalstva v cévní stěně. Imatinib není vazodilatátor, přesto je na několika případech nemocných s pokročilou PAH doložen jeho příznivý vliv i na hemodynamiku (18). Jako nadějný se u PAH jeví rovněž sorafenib, který je používán také v protinádorové léčbě. Předmětem pečlivého testování musí být také bezpečnost případné léčby inhibitory tyrozin kinázy u PAH.

Kombinační léčba

Je obecně známou skutečností, že monoterapie PAH nevede u řady nemocných k takové dlouhodobé kontrole onemocnění, za kterou považujeme dosažení funkční třídy NYHA I-II, vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí nad 400 m (lépe nad 500 m) a kompenzace pravostraného srdečního selhání. Kombinační léčba umožňuje postihnout více patogenetických mechanismů, které se podílejí na rozvoji onemocnění. Je proto logickou strategií v případě nedostatečného účinku monoterapie. Otevřenou však zůstává otázka volby kombinačních schémat a jejich načasování. V současné době existují u PAH údaje z řady nekontrolovaných studií i z několika randomizovaných klinických studií s kombinační farmakoterapií.

Kombinační léčba testovaná v randomizovaných klinických studiích vedle většinou k hraničně významnému zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí a hemodynamických parametrů. Nejzřetelněji byl patrný efekt kombinační léčby v rozsáhlé studii s 267 pacienty léčenými stabilní dávkou intravenózního epoprostenolu, kterým byl přidán sildenafil v dávce 20, 40, 80 mg 3x denně, nebo placebo

(19). U nemocných léčených oběma preparáty se ve srovnání s monoterapií epoprostenolem zlepšila významně funkční zdatnost, hemodynamika, doba do klinického zhoršení a rovněž prognóza.

V současné době probíhá první dlouhodobá studie s kombinací sildenafilu a bosentan, která má jako cílové ukazatele rovněž morbiditu a mortalitu (studie COMPASS-2).

Závěr

Současná farmakoterapie PAH opřená o prostanoidy, antagonisty receptorů pro endotelin a inhibitory fosfodiesterázy 5 není léčbou kauzální, přesto však významně ovlivňuje nejen symptomy, ale také prognózu nemocných.

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

Základem jakéhokoli terapeutického úspěchu u plicní hypertenze je však i nadále správně a včas stanovená diagnóza a časná terapeutická intervence na pracovišti s dostatečnou

zkušeností a bohatým multidisciplinárním zázemím.

Literatura

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: S43–S4.
2. McGoon MD, Garvan CK. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(2): 191–207.
3. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(Suppl. 1): S78–84.
4. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111: 3105–3111.
5. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996; 334: 296–301.
6. Barst RJ, Galie N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J*. 2006; 28: 1195–1203.
7. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1895–1902.
8. Barst RJ, McGoon MD, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 2119–2125.
9. Nishida M, Eshiro K, Okada Y, et al. Roles of endothelin ETA and ETB receptors in the pathogenesis of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004; 44: 187–191.
10. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346: 896–903.
11. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothe-

lin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 2049–2056.

12. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117: 3010–3019.

13. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 327: 736–745.

14. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2148–2157.

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

16. Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 33: 785–792.

17. Leuchte HH, Baezner C, Baumgartner RA, et al. Inhalation of vasoactive intestinal peptide in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008; 32: 1289–1294.

18. Souza R, Sitbon O, Parent F, et al. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2006; 61: 736.

19. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 521–530.

MUDr. Pavel Jansa

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



ACTELION

Váš partner v diagnostice a léčbě plicní arteriální hypertenze.