

\*Otylia Kowal-Bielecka<sup>1</sup>, Żaneta Smoleńska<sup>2</sup>

## Nadciśnienie płucne w przebiegu twardziny układowej\*\*

## Pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis

<sup>1</sup>Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Stanisław Sierakowski

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Tkanki Łącznej i Geriatrii, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Zbigniew Zdrojewski

## Streszczenie

Nadciśnienie płucne stanowi obecnie jedno z najpoważniejszych powikłań narządowych i, obok śródmiąższowej choroby płuc, główną przyczynę zgonów chorych z twardziną układową. U chorych z twardziną układową nadciśnienie płucne może rozwijać się na tle obturacyjnej angiopatii tętnic płucnych (tętnicze, izolowane nadciśnienie płucne) lub wskutek innych powikłań narządowych (w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc, choroby lewego serca, żylna-okluzyjnej choroby płuc czy powikłań zakrzepowo-zatorowych). W ciągu ostatnich dwudziestu lat największy postęp dokonał się w farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Znacznie mniej wiadomo odnośnie zasad leczenia wtórnych postaci nadciśnienia płucnego, takich jak: nadciśnienie płucne w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc czy choroby lewego serca. Wczesne rozpoznanie, możliwe dzięki regularnym badaniom przesiewowym, oraz prawidłowa diagnostyka różnicowa przyczyn nadciśnienia płucnego mają kluczowe znaczenie dla wdrożenia optymalnego postępowania terapeutycznego. Równie ważna jest interdyscyplinarna opieka sprawowana przez zespół specjalistów z zakresu reumatologii, kardiologii, pulmonologii i rehabilitacji.

Słowa kluczowe: twardzina układowa, nadciśnienie płucne

## Summary

Pulmonary hypertension is currently one of the most severe organ complications and together with interstitial lung disease is the main cause of death of systemic sclerosis patients. Pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis develops due to obturatory angiopathy of the pulmonary arteries (isolated arterial pulmonary hypertension) or due to other organ manifestations (interstitial lung disease, disorders of the left part of the heart, venous-occlusive disease of the lungs or thrombotic complications). A significant progress in pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension has been made in the last two decades. Less is known about medication of secondary pulmonary hypertension such as in patients with interstitial lung disease or the left heart disease). Early diagnosis (due to screening examination) and proper differential diagnosis of pulmonary hypertension causes are key factors in administration of optimal management. It is also important to provide interdisciplinary care to the patients including that of rheumatologist, cardiologist, pulmonologist and rehabilitant.

Key words: systemic sclerosis, pulmonary hypertension

## WSTĘP

Twardzina układowa, zwana potocznie sklerodermą (ang. *systemic sclerosis*, *scleroderma*), jest przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się obecnością autooprzeciwciał, uszkodzeniem naczyń krwionośnych oraz postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych. Przebieg kliniczny twardziny układowej jest znacznie zróżnicowany, a los poszczególnych pacjentów zależy od rodzaju i tempa rozwoju powikłań narządowych. Nadciśnienie płucne stanowi obecnie jedno z najpoważniejszych powikłań i drugą, po śródmiąższowej chorobie płuc, przyczynę zgonów chorych z twardziną układową (1, 2). W ciągu ostatnich

dwudziestu lat nastąpił znaczny postęp w zrozumieniu patogenezy, rozwoju metod diagnostycznych i wreszcie leczeniu nadciśnienia płucnego. Tematem niniejszego artykułu jest omówienie najnowszych informacji dotyczących diagnostyki oraz leczenia nadciśnienia płucnego w przebiegu twardziny układowej.

## DEFINICJA, PATOGENEZA

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi nadciśnienie płucne definiowane jest jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary artery pressure* – mPAP) wyższe niż 24 mmHg w spoczynku (3, 4).

\*\*Praca dedykowana Panu Profesorowi Eugeniuszowi J. Kucharzowi z okazji sześćdziesiątych urodzin.

Nadciśnienie płucne może być wynikiem wielu różnych zmian i procesów dotyczących krążenia płucnego. Kliniczno-patogenetyczny podział nadciśnienia płucnego został przedstawiony w tabeli 1.

Tabela 1. Kliniczna klasyfikacja nadciśnienia płucnego wg ustaleń z Dana Point, 2008 r, (zmodyfikowane wg. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009;30:2493-2537).

<p><b>1. Tętnicze nadciśnienie płucne</b></p> <p>1.1. Idiopatyczne</p> <p>1.2. Wrodzone</p> <p>1.2.1. W związku z mutacją genu BMPR2</p> <p>1.2.2. W związku z mutacją genów ALK1, endoglin (z lub bez wrodzonej teleangiektazji krwotocznej)</p> <p>1.2.3. Nieznane</p> <p>1.3. Indukowane lekami i toksynami</p> <p>1.4. W przebiegu:</p> <p>1.4.1. Układowych chorób tkanki łącznej</p> <p>1.4.2. Infekcji HIV</p> <p>1.4.3. Nadciśnienia wrotnego</p> <p>1.4.4. Wrodzonej choroby serca</p> <p>1.4.5. Schistosomatozy</p> <p>1.4.6. Przewlekłej niedokrwistości hemolitycznej</p> <p>1.5. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków</p>
<p><b>1' Choroba żylna-okluzyjna płuc i/lub hemangiomatoza kapilar płucnych</b></p>
<p><b>2. Nadciśnienie płucne w przebiegu choroby lewego serca</b></p> <p>2.1. Dysfunkcji skurczowej</p> <p>2.2. Dysfunkcji rozkurczowej</p> <p>2.3. Choroby zastawek</p>
<p><b>3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksemii</b></p> <p>3.1. Przewlekłej obturacyjnej choroby płuc</p> <p>3.2. Śródmiąższowej choroby płuc</p> <p>3.3. Innych chorób płuc z mieszanymi (restrykcyjno-obturacyjnymi) zaburzeniami wentylacji</p> <p>3.4. Zaburzeń oddechowych w czasie snu</p> <p>3.5. Chorób z hipowentylacją pęcherzyków płucnych</p> <p>3.6. Przewlekłej ekspozycji na duże wysokości</p> <p>3.7. Zaburzeń rozwojowych</p>
<p><b>4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne</b></p>
<p><b>5. Nadciśnienie płucne spowodowane przyczynami niejasnymi lub wieloczynnikowymi</b></p> <p>5.1. Chorobami hematologicznymi: chorobami mieloproliferacyjnymi, splenektomią</p> <p>5.2. Chorobami układowymi: sarkoidozą, histocytozą płucną, limfangioleiomiomatozą, neurofibromatozą, zapaleniem naczyń</p> <p>5.3. Chorobami metabolicznymi: chorobą spichrzeniową glikogenu, chorobą Gauchera, chorobami tarczycy</p> <p>5.4. Innymi: obturacją spowodowaną guzem, włóknieniem śródpiersia, przewlekłą niewydolnością nerek na dializach</p>

ALK1 = (ang. *activin receptor-like kinase type 1*), BMPR2 = receptor białka morfogenetycznego kości 2 (ang. *bone morphogenetic protein receptor 2*).

**Tętnicze nadciśnienie płucne** (zwane dawniej izolowanym nadciśnieniem płucnym) **jest skutkiem obliteracyjnej angiopatii małych i średnich tętnic płucnych wyrażającej się znacznym pogrubieniem ścian naczyń z następczym wzrostem oporów i ciśnienia w krążeniu małym (5)**. W ciągu ostatnich dwudziestu lat nastąpił znaczny postęp w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, co znalazło swój wyraz między innymi we wprowadzeniu nowych grup leków skutecznych w leczeniu tej postaci nadciśnienia płucnego.

Nadciśnienie płucne w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc jest w znacznej mierze wynikiem przewlekłego skurczu tętnic zaopatrujących te części płuc, które w wyniku uszkodzenia spowodowanego chorobą płuc, nie biorą udziału w wymianie gazowej. Choroby lewego serca mogą również prowadzić do rozwoju nadciśnienia płucnego wskutek zastoju krwi w krążeniu płucnym. Ten rodzaj nadciśnienia charakteryzuje się wzrostem ciśnienia w kapilarach płucnych (ang. *pulmonary capillary wedge pressure – PCWP*) i określany jest mianem pozakapilarnego nadciśnienia płucnego (ang. *post-capillary pulmonary hypertension*). Kolejną przyczyną nadciśnienia płucnego w przebiegu twardziny układowej może być choroba żylna-okluzyjna płuc i/lub powikłania zakrzepowo-zatorowe.

## EPIDEMIOLOGIA I ROKOWANIE

Według różnych badań tętnicze nadciśnienie płucne dotyczy od 3 do 12% chorych z twardziną układową (6-7). Nadciśnienie płucne w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc stwierdzano u ok. 2% chorych z twardziną układową. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca dotyczyło od 1,5 do 8%, natomiast nadciśnienie płucne w przebiegu płucnej choroby żylna-okluzyjnej – ok. 0,2% chorych na twardzinę układową (6-7).

Należy podkreślić, że nadciśnienie płucne może mieć złożoną patogenezę. Według klasyfikacji hemodynamicznej nadciśnienie płucne dzieli się, w oparciu o wartość gradientu płucnego (ang. *transpulmonary gradient – TPG*) będącego różnicą pomiędzy średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej a ciśnieniem zaklinowania w kapilarach płucnych, na nadciśnienie bierne ( $TPG \leq 12$  mmHg) oraz „nieproporcjonalne” nadciśnienie płucne (ang. *out-of proportion*,  $TPG > 12$  mmHg) (4) (tab. 2).

Pomimo postępu, jaki dokonał się w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego rokowanie u chorych z tą postacią nadciśnienia płucnego w przebiegu twardziny układowej jest nadal bardzo poważne. Według najnowszych badań w ciągu trzech lat od rozpoznania umiera 36% do 47% chorych (8-10). Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w przebiegu twardziny układowej rokują gorzej niż chorzy z tą postacią nadciśnienia płucnego w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego czy idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (9, 11). Przyczyny zwiększonej śmiertelności chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w przebiegu twardziny układowej nie są w pełni jasne. Uważa się, że częste współistnienie innych powikłań narządowych, w tym uszkodzenia mięśnia sercowego, w przebiegu twardziny układowej dodatkowo pogarsza rokowanie w tej grupie chorych (11). Jeszcze poważniejsze rokowanie mają chorzy z twardziną układową i nadciśnieniem płucnym w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc (9-10). Trzyletnia śmiertelność w tej grupie wynosi od 61 do 72% (9-10). Rokowanie u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym zależy od stopnia

Tabela 2. Hemodynamiczna klasyfikacja nadciśnienia płucnego wg ustaleń z Dana Point, 2008 (zmodyfikowane wg Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537).

Definicja	Charakterystyka	Grupy kliniczne
<b>Nadciśnienie płucne</b>	mPAP $\geq$ 25 mmHg	Wszystkie
<b>Przedwłośniczkowe NP</b> (ang. <i>pre-capillary PH</i> )	mPAP $\geq$ 25 mmHg PCWP $\leq$ 15 mmHg CO = N lub $\downarrow$	Tętnicze NP. (grupa 1), NP. w przebiegu chorób płuc (grupa 3) Zakrzepowo-zatorowe NP. (grupa 4) NP. o etiologii niejasnej lub wieloczynnikowej (grupa 5)
<b>Pozawłośniczkowe NP</b> (ang. <i>post-capillary PH</i> )	mPAP $\geq$ 25 mmHg PCWP $\geq$ 15 mmHg CO = N lub $\downarrow$	NP. w przebiegu chorób lewego serca (grupa 2)
<b>Bierne (passive)</b> <b>Nieproporcjonalne (out-of proportion)</b>	TPG $\leq$ 12 mmHg TPG $>$ 12 mmHg	

CO = wyrzut serca (ang. *cardiac output*), NP. = nadciśnienie płucne, mPAP = średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary artery pressure*), PH = ang. nadciśnienie płucne PCWP = ciśnienie zaklinowania (ang. *Pulmonary capillary wedge pressure*), TPG = gradient płucny (ang. *transpulmonary gradient*) wyliczany jako różnica pomiędzy średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej (mPAP) a ciśnieniem zaklinowania (PCWP).

zaawansowania tego schorzenia. Pacjenci będący w klasie funkcjonalnej I lub II wg WHO rukują istotnie lepiej, niż chorzy będący w klasie III lub IV (12).

#### OBRAZ KLINICZNY I DIAGNOSTYKA

Nadciśnienie płucne powoduje duszność wysiłkową oraz ograniczenie wydolności fizycznej. Objawy te mogą w początkowym okresie ująć uwagę chorego i lekarza, zwłaszcza, jeśli inne powikłania twardziny układowej, takie jak dolegliwości ze strony układu ruchu, ograniczają wydolność fizyczną pacjenta i uniemożliwiają wykonywanie większych wysiłków. Pacjenci mogą skarżyć się także na bóle w klatce piersiowej i/lub omdlenia. W zaawansowanym stadium choroby dochodzi do rozwoju niewydolności prawokomorowej. W badaniu przedmiotowym stwierdzić można akcentację drugiego tonu nad tętnicą płucną, szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej, a w późniejszym okresie – objawy niewydolności prawokomorowej.

Echokardiografia z Dopplerem stanowi podstawowe badanie przesiewowe w kierunku nadciśnienia płucnego. Ocena szybkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną pozwala na oszacowanie skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. *systolic pulmonary artery pressure* – PASP). Zgodnie z regułą Bernoulliego skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (PASP) równa się czterokrotnej wartości podniesionej do kwadratu maksymalnej szybkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną (V) plus ciśnienie w prawym przedsionku (ang. *right atrial pressure* – RAP):  $PASP = 4 \times V^2 + RAP$  (4).

**Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Europejskich Towarzystw Kardiologicznego i Pulmonologicznego, nadciśnienie płucne jest wysoce prawdopodobne, gdy szybkość fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną jest większa niż 3,4 m/s, co odpowiada PASP = 50 mmHg** (przy RAP = 5 mmHg). Jeśli szybkość fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną jest mniejsza, swoistość echokardiografii jest niższa, a w rozpoznaniu nadciśnienia płucnego pomocne mogą być inne echokardiograficzne objawy, takie jak poszerzenie jam prawego serca czy paradoksalny ruch prze-

grody międzykomorowej. Gdy szybkość fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną  $\leq$  2,8 m/s przy braku innych echokardiograficznych objawów prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego jest niskie (4). U osób, u których brak fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną uniemożliwia ocenę skurczowego nadciśnienia płucnego, pomocne mogą być wyniki testów czynnościowych płuc. Nadciśnienie płucne charakteryzuje się nieproporcjonalnym obniżeniem zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (ang. *diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide* – DLCO) (13).

**Pewne rozpoznanie nadciśnienia płucnego można postawić jedynie w oparciu o bezpośredni pomiar ciśnienia w tętnicy płucnej w trakcie cewnikowania prawego serca** (ang. *right heart catheterization* – RHC) (4). Cewnikowanie prawego serca umożliwia także ocenę szeregu innych parametrów hemodynamicznych o kluczowym znaczeniu dla ustalenia przyczyn nadciśnienia płucnego oraz wyboru sposobu leczenia. Pomiar ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych (ang. *pulmonary capillary wedge pressure* – PCWP) umożliwia różnicowanie przed- i postkapilarnych postaci nadciśnienia płucnego, natomiast test z wazodilatatorami – oszacowanie prawdopodobieństwa korzystnej odpowiedzi na leczenie blokerami kanałów wapniowych (4).

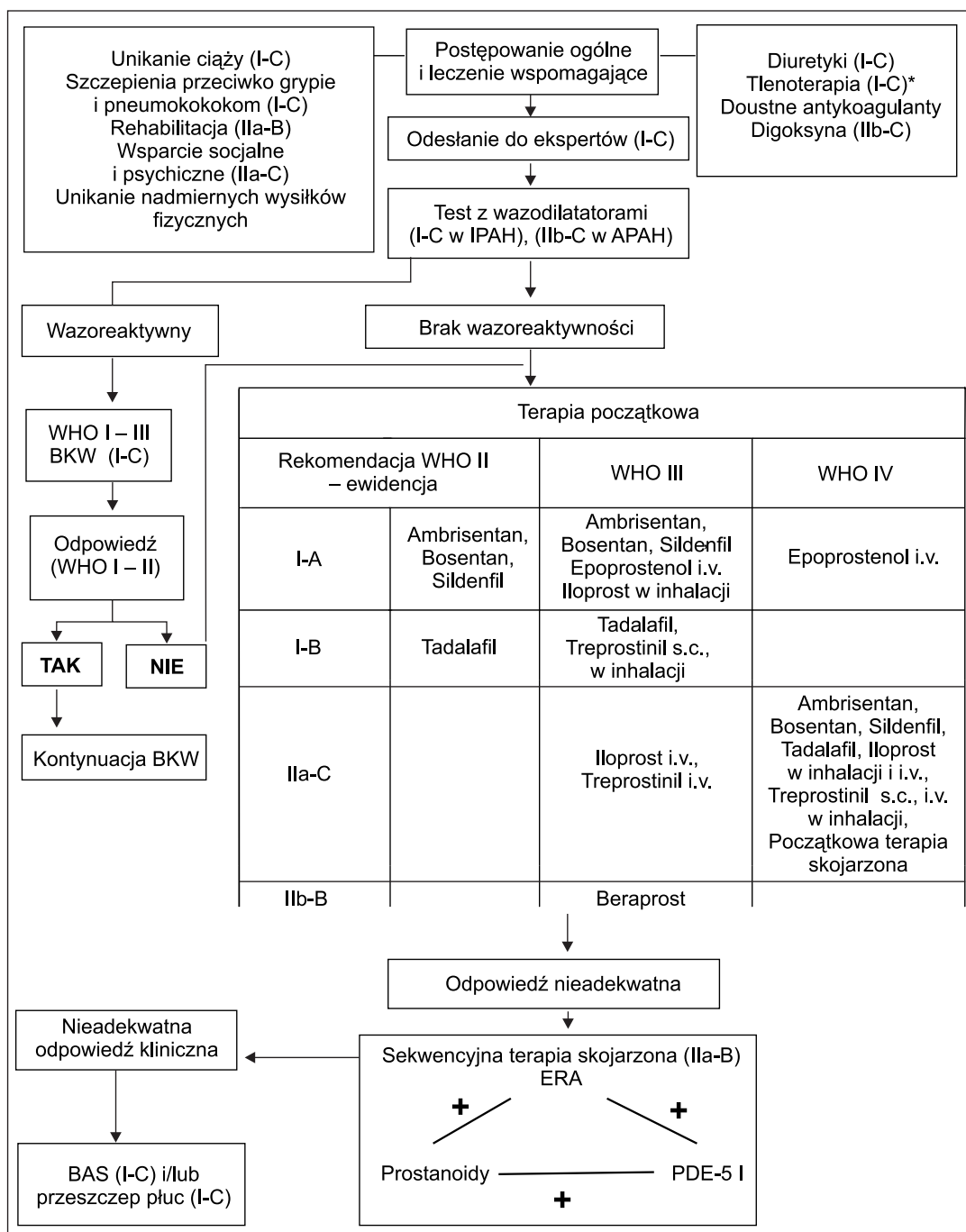
#### LECZENIE NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO W PRZEBIEGU TWARDZINY UKŁADOWEJ

Leczenie nadciśnienia płucnego w przebiegu twardziny układowej ma charakter kompleksowy i powinno obejmować farmakoterapię, rehabilitację, profilaktykę stanów mogących pogorszyć wydolność oddechowo-krażeńiową oraz odpowiednie wsparcie psychospołeczne (4). Kluczowe znaczenie ma wczesne rozpoznanie i ustalenie etiologii nadciśnienia płucnego. Jest to możliwe dzięki regularnym badaniom przesiewowym wykonywanym w grupach wysokiego ryzyka rozwoju nadciśnienia płucnego, do których należą także pacjenci z twardziną układową oraz chorobami z grupy twardziny układowej (4).

**W ciągu ostatnich dwudziestu lat największy postęp nastąpił w zakresie farmakoterapii tętniczego nadci-**

**śnienia płucnego.** Do leczenia wprowadzono szereg nowych leków skutecznych w leczeniu chorych nie odpowiadających na test z wazodilatatorami, do których należy większość pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu twardziny układowej. Co więcej, wiele spośród tych leków może być stosowane w formie doustnej lub na drodze inhalacji co korzystnie wpływa na jakość życia chorych. Zgodnie z najnowszymi

rekomendacjami Europejskich Towarzystw: Kardiologicznego oraz Pulmonologicznego, antagoniści receptorów endoteliny (bosentan, ambrisentan), oraz selektywne inhibitory 5-fosfodiesterazy (sildenafil, tadalafil) mogą być stosowane u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie funkcjonalnej NYHA (WHO) II lub wyższej (ryc.1).



Ryc. 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w tętniczym nadciśnieniu płucnym (dotyczy tylko grupy I). APAH = tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu innych chorób (ang. *associated pulmonary arterial hypertension*), BAS = septotomia przedsionkowa, BKW = blokery kanałów wapniowych, ERA = antagoniści receptorów endoteliny, IPAH = idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, PDE-5 I = selektywne inhibitory 5-fosfodiesterazy (w nawiasach podana jest klasyfikacja dowodów, na których oparte są rekomendacje: od klasy I – najwyższej do IV – najniższej oraz siła poszczególnych rekomendacji: od A – najwyższej do D – najniższej), \* – celem utrzymania w krwi tętniczej ciśnienia  $02 \geq 8$  kPa (60 mmHg). Zmodyfikowane wg Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537). Objasnienia w tekście.

Chorzy będący w klasie funkcjonalnej III lub IV mogą ponadto otrzymywać epoprostenol (w formie ciągłego wlewu dożylnego) oraz analogi prostacykliny (iloprost, treprostinil – w inhalacjach, podskórnie lub dożylnie). W razie nieskuteczności monoterapii możliwe jest łączenie leków z różnych grup. Oprócz wymienionych wyżej leków swoistych dla tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. PAH – *specific drugs*), pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym powinni otrzymywać (przy braku przeciwwskazań) leki przeciwkrzepliwne oraz leczenie objawowe – w zależności od sytuacji klinicznej (tlenoterapię, leki moczopędne, glikozydy napastnicy) (4).

Należy zwrócić uwagę, że większość randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych oceniających skuteczność leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, obejmuje heterogenne populacje chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym różnego pochodzenia. Pacjenci z twardziną układową lub układowymi chorobami tkanki łącznej stanowią w tych badaniach zwykle mniej niż jedną trzecią populacji. Ponieważ rokowanie w tętnicznym nadciśnieniu płucnym w przebiegu twardziny układowej jest zdecydowanie gorsze niż w idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniu płucnym, przy formułowaniu opublikowanych w 2009 roku rekomendacji Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (ang. *European League Against Rheumatism* – EULAR) dotyczących leczenia chorych z twardziną układową, w dużej mierze pod uwagę brano dostępne w tamtym czasie wyniki subanaliz dużych badań klinicznych oraz wyniki badań retrospektywnych dotyczących chorych z twardziną układową (14). W związku z szybkim postępem w rozwoju nowych sposobów leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego rekomendacje EULARu nie wyczerpują wszystkich dostępnych obecnie możliwości. Z drugiej strony, w grudniu 2010 roku zapadła decyzja o wycofaniu ze sprzedaży, ze względu na nieprzewidywalne ryzyko uszkodzenia wątroby sitaksentanu, który był uwzględniany zarówno w wytycznych kardiologicznych, jak i rekomendacjach EULARu dotyczących leczenia chorych z twardziną układową (15). Jakkolwiek chorzy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w przebiegu twardziny układowej rzadko, ze względu na brak wazoreaktywności, kwalifikują się do leczenia blokerami kanału wapniowego wciąż otwarta jest kwestia profilaktycznego znaczenia tej grupy leków w zapobieganiu rozwojowi tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu twardziny układowej (14, 16).

**W przypadku wtórnych postaci nadciśnienia płucnego zaleca się leczenie przyczyny pierwotnej** (np. śródmiąższowej choroby płuc, niewydolności lewokomorowej) **oraz postępowanie objawowe** (4). Niewiele wiadomo jest na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa u tych chorych leków swoistych dla tętniczego nadciśnienia płucnego. Dlatego też aktualne rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Pulmonologicznego nie zalecają stosowania leków swoistych dla tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych z nadciśnieniem płucnym w przebiegu

przewlekłych chorób płuc i/lub choroby lewego serca (4). Chorzy z nieproporcjonalnie wysokim (ang. *out-of-proportion*) nadciśnieniem płucnym, u których (oprócz choroby płuc i/lub serca) w patogenezie nadciśnienia płucnego istotną rolę wydają się odgrywać zmiany w tętnicach płuc, mogą otrzymywać leki specyficzne dla tętniczego nadciśnienia płucnego w warunkach ściśle kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych (4).

U wszystkich chorych z nadciśnieniem płucnym istotne znaczenie ma zapobieganie wszystkim sytuacjom klinicznym, które mogłyby pogarszać wydolność oddechowo-krażeniową chorych (ciąża, infekcje).

Celem leczenia jest uzyskanie poprawy lub utrzymanie chorych w I/II klasie funkcjonalnej wg WHO. Pacjenci powinni być systematycznie oceniani pod kątem skuteczności leczenia. Pod uwagę należy brać szereg wskaźników klinicznych (wydolność fizyczną, objawy niewydolności prawokomorowej, omdlenia, tempo progresji objawów), echokardiograficznych, hemodynamicznych oraz biochemicznych (4). U chorych, u których postępowanie zachowawcze nie jest skuteczne, należy rozważyć leczenie chirurgiczne (septostomię lub przeszczep płuc).

Dotychczas brak jest dowodów odnośnie skuteczności immunosupresji w leczeniu nadciśnienia płucnego w przebiegu twardziny układowej. Wydaje się, że leczenie immunosupresyjne powinno być stosowane tylko wtedy, gdy istnieją ku temu inne wskazania wynikające ze współistniejących powikłań (śródmiaższowa choroba płuc, wczesny okres uogólnionej postaci twardziny układowej). Przy braku wspomnianych powyżej wskazań ryzyko działań ubocznych, wynikających z przewlekłej immunosupresji może przeważać ewentualne korzyści terapeutyczne.

## PODSUMOWANIE

Nadciśnienie płucne stanowi poważne powikłanie twardziny układowej. Regularne badania przesiewowe ukierunkowane na wczesne rozpoznanie oraz właściwa diagnostyka różnicowa przyczyn nadciśnienia płucnego mają kluczowe znaczenie dla rozpoczęcia właściwego leczenia. Terapia nadciśnienia płucnego ma charakter kompleksowy i powinna obejmować farmakoterapię, rehabilitację, profilaktykę stanów, mogących pogorszyć wydolność oddechowo-krażeniową oraz odpowiednie wsparcie psychospołeczne. W ciągu ostatnich dwudziestu lat nastąpił znaczny postęp w farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego wyrażający się wprowadzeniem nowych grup leków, skutecznych w leczeniu tej postaci nadciśnienia płucnego. Badania retrospektywne wskazują, że regularne badania skriningowe oraz wczesne leczenie powikłań narządowych zmniejszyły śmiertelność chorych na twardzinę układową, w tym – chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w przebiegu sklerodermy (17-19). Konieczne są dalsze badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wtórnych postaci nadciśnienia płucnego u chorych na twardzinę układową oraz ewentualnej profilaktyki tego poważnego powikłania.

PIŚMIENNICTWO

1. Steen VD, Medsger TA: Changes in causes of death in systemic sclerosis 1972-2003. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:940-944.
2. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M et al.: Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1809-15.
3. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, February 2008, Dana Point, California, USA. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S1-117.
4. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
5. Hooper MM: Definition, classification, and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 369-75.
6. Hachulla E, de Groote P, Gressin V et al.: The Three-Year Incidence of Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Sclerosis in a Multicenter Nationwide Longitudinal Study in France. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1831-1839.
7. Avouac J, Airò P, Meune C et al.: Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010; 37(11): 2290-8.
8. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V et al.: ItinérAIR-Sclérodemie Study Investigators. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinérAIR-Sclérodemie study. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 304-308.
9. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ et al.: Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151-157.
10. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC et al.: Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 569-577.
11. Fisher RM, Mathai SC, Champion HC et al.: Clinical Differences Between Idiopathic and Scleroderma-Related Pulmonary Hypertension. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3043-3050
12. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J et al.: Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology* 2010; 49: 490-500.
13. Steen V: Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 97-99.
14. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J et al.: EUSTAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-628.
15. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/12/news\\_detail\\_001168.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/12/news_detail_001168.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&jsenabled=true)
16. Steen V, Medsger TA Jr: Predictors of Isolated Pulmonary Hypertension in Patients With Systemic Sclerosis and Limited Cutaneous Involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-522
17. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG et al.: Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM* 2010; 103(2): 109-115.
18. McLaughlin VV: Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(suppl 3): 10-15.
19. Williams MH, Das C, Handler CE et al.: Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006; 92: 926-932.

otrzymano/received: 08.12.2011

zaakceptowano/accepted: 04.01.2012

Adres/address:

\*Otylia Kowal-Bielecka

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok

tel.: +48 (85) 746-84-82, fax: (85) 746-86-06

e-mail: otylia@umwb.edu.pl