

Dlouhodobé zkušenosti s infuzní léčbou treprostinilem u nemocných s plicní arteriální hypertenzí v České republice

P. Jansa, D. Ambrož, J. Marešová, L. Jelínková, P. Poláček, T. Paleček, M. Aschermann, A. Linhart

Centrum pro plicní hypertenzi II. interní kliniky kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Souhrn: *Úvod:* Plicní arteriální hypertenze (PAH) je závažné primární onemocnění plicních arteriol, charakterizované progredující prekapiilární plicní hypertenzí. V léčbě se vedle konvenční léčby uplatňuje tzv. specifická farmakoterapie, která zasahuje do klíčových mechanismů v patofyziologii onemocnění a zahrnuje podání léků ze skupiny prostanoidů, antagonistů receptorů pro endothelin a inhibitorů fosfodiesterázy. Treprostinil je stabilní analog prostacyklinu, který lze podávat subkutánně, intravenózně, případně inhalačně. *Soubor nemocných a metodika:* V centru pro plicní hypertenzi na II. interní klinice kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze bylo od října roku 2003 do února roku 2007 léčeno treprostinilem 22 nemocných s PAH (idiopatická PAH, familiární PAH, PAH při vrozených zkratových srdečních vadách a PAH při systémových onemocněních pojiva), 18 nemocných kontinuální subkutánní infuzí a 4 nemocní kontinuální intravenózní infuzí. Sledován byl vliv léčby na vzdálenost dosaženou při testu 6minutovou chůzí, funkční kapacitu hodnocenou NYHA klasifikací a mortalitu. *Výsledky:* Nemocní indikovaní k léčbě treprostinilem měli průměrný tlak v pravé síni $11,9 \pm 4,2$ mm Hg, střední tlak v plicnici $56,8 \pm 10,7$ mm Hg, srdeční index $1,78 \pm 0,25$ l/min/m² a celkovou plicní rezistenci $16,26 \pm 4,48$ WU. Funkčně bylo 15 nemocných ve stadiu NYHA III a 7 nemocných ve stadiu NYHA IV. Průměrná vzdálenost dosažená při testu 6minutovou chůzí před zahájením léčby činila 326 ± 83 m. Při léčbě vyžadující postupné zvyšování dávky treprostinilu se zlepšovala vzdálenost dosažená při testu 6minutovou chůzí. U nemocných léčených subkutánně se prodloužila po 6 měsících na 359 m, po 12 měsících na 393 m, po 24 měsících na 447 m, po 36 měsících na 494 m. U nemocných léčených intravenózně dosahovala po 6 měsících 473 m, po 12 měsících 451 m, po 24 měsících 489 m. Funkční kapacita se rovněž zlepšovala. Subkutánní podání treprostinilu netolerovalo celkem 5 nemocných, 3 byli převedeni na intravenózní treprostinil a 2 na perorální bosentan. Během sledování zemřelo 7 nemocných (31,8 %). *Závěr:* Treprostinil u nemocných s PAH zlepšuje symptomy, hemodynamiku a redukuje mortalitu.

Klíčová slova: plicní arteriální hypertenze – farmakoterapie – prostanoidy – treprostinil

Long term experience with treprostinil infusion treatment in patients with pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic

Summary: *Introduction:* Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a serious primary illness of the pulmonary arterioles, characterised by progressive precapillary pulmonary hypertension. The conventional therapy for this condition is so-called specific pharmacotherapy, which addresses the key mechanisms in the pathophysiology of the illness, making use of drugs from the prostanoid group, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase inhibitors. Treprostinil is a stable analogue of prostacyclin, which can be administered subcutaneously, intravenously or by inhalation. *Patient sample and method:* In the centre for pulmonary hypertension in the Second Internal Clinic of Cardiology and Angiology of 1st Faculty of Medicine, Charles University, and the General Teaching Hospital in Prague, 22 patients with PAH (idiopathic PAH, familial PAH, PAH associated with congenital heart disease and PAH associated with systemic connective tissue disease) were treated with treprostinil, 18 patients with a continuous subcutaneous infusion and 4 patients with a continuous intravenous infusion. The indicators followed were the distance reached in a 6-minute walking test, functional capacity assessed by NYHA classification and mortality. *Results:* The patients for whom treprostinil treatment was indicated had an average pressure in the right atrium of 11.9 ± 4.2 mm Hg, average pressure in the pulmonary artery of 56.8 ± 10.7 mm Hg, a cardiac index of 1.78 ± 0.25 l/min/m² and a total pulmonary resistance of 16.26 ± 4.48 WU. 15 patients were functionally NYHA III and 7 patients were NYHA IV. The average distance achieved in a 6-minute walk test before the start of treatment was 326 ± 83 m. When treated with gradually increasing doses of treprostinil the distance achieved in the 6-minute walk test improved. After 6 months, the group that received subcutaneous treatment had extended their distance to 359 m, after 12 months it was 393 m, after 24 months 447 m and after 36 months 494 m. After 6 months, the group that received intravenous treatment had extended their distance to 473 m, which increased to 451 m after 12 months and 489 m after 24 months. Functional capacity also improved. In total 5 patients were unable to tolerate the subcutaneous infusion, of whom 3 were placed on intravenous treprostinil and 2 on oral bosentan. 7 of the patients died in the period examined (31.8%). *Conclusion:* Treprostinil improves symptoms and hemodynamics for PAH patients and reduces mortality.

Key words: pulmonary arterial hypertension – pharmacotherapy – prostanoids – treprostinil

Úvod

Plicní hypertenze je syndrom charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici nad 25 mm Hg v klidu nebo nad 30 mm Hg při zátěži a současně zvýšením plicní cévní rezistence nad 3 WU (Wood Units/Woodovy jednotky). Plicní arteriální hypertenze (PAH) je primárním onemocněním plicních arteriol, které bez léčby rychle progresuje a vede k selhání pravého srdce. Do skupiny PAH je řazena především idiopatická PAH, u níž dosud neznáme vyvolávající faktor. U familiární formy PAH vyvolávající faktor rovněž není znám. Onemocnění se dává do souvislosti s heterozygotní mutací genu pro receptor BMPR II (bone morphogenetic protein). Dále patří do skupiny PAH řada stavů podobných idiopatické plicní PAH, za vyvolávající faktor se však považuje např. systémové onemocnění pojiva, vrozená zkratová srdeční vada, portální hypertenze, abúzus anorektik nebo HIV infekce. Prevalence PAH se odhaduje na 20 až 80 případů na 1 milion obyvatel [1].

V léčbě PAH se vedle konvenční terapie, která zahrnuje antikoagulaci, vazodilatační léčbu blokátory kalciových kanálů a léčbu srdečního selhání, v posledních 15 letech významně uplatňují zejména léky specificky za-

sahující do patofyziologických mechanismů v rozvoji onemocnění: prostaglandiny, antagonisté receptorů pro endotelin a inhibitory fosfodiesterázy [2].

Syntetický analog prostacyklinu epoprostenol je v léčbě PAH používán od 80. let 20. století. Má krátký biologický poločas v řádu několika minut, proto musí být podáván kontinuálně v podobě infuze do centrální žíly [3]. Treprostinil je tricyklický benzidinový analog prostacyklinu s relativně dlouhým biologickým poločasem, který dovoluje aplikaci formou kontinuální subkutánní infuze, která je ve srovnání s intravenózní infuzí u epoprostenolu méně náročná na vybavení pumpou a zejména je prostá komplikací spojených s implantovaným centrálním žilním katétre [4]. Limitem podkožního podání je v řadě případů lokální bolestivá reakce, která je na dávce nezávislá a individuálně vnímaná. Treprostinil lze pak alternativně podávat v podobě dlouhodobé nitrožilní infuze do centrálního žilního katétru [5]. Treprostinil se vzhledem ke své stabilitě jeví rovněž jako velmi vhodný pro inhalační podání. K navození účinku postačí 4 inhalační aplikace denně [6]. Účinek treprostinilu je u PAH, pro niž je charakteristická nedostatečná produkce prostacyklinu

v plicních cévách, obdobný jako působení epoprostenolu. V plicní i systémové cirkulaci má výrazné vazodilatační účinky, dále působí inhibiči adheze a agregace trombocytů cestou cyklického adenosinmonofosfátu. Působí rovněž antiproliferačně a pozitivně inotropně.

Soubor nemocných a metodika

V centru pro plicní hypertenzi na II. interní klinice kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze je sledována většina nemocných s PAH v České republice. Od roku 1998 do února roku 2007 byla diagnóza PAH stanovena u 187 nemocných. Diagnóza byla stanovena na základě komplexního vyšetření. Vždy byla provedena pravostřední katetrizace s hemodynamickým vyšetřením a testem akutní plicní vazodilatace. Všichni nemocní měli hodnotu středního tlaku v plicnici nad 25 mm Hg v klidu, hodnotu tlaku v zaklíněné plicnici pod 15 mm Hg a hodnotu plicní cévní rezistence nad 3 WU, a neměli závažné plicní nebo srdeční onemocnění.

V léčbě PAH jsou používány všechny dostupné přípravky (epoprostenol, treprostinil, iloprost, bosentan a sildenafil). Na základě aktuálních mezinárodních i národních doporučených postupů je v případě negativního vazodilatačního testu léčba ve stadiu NYHA III zahajována perorálním bosentanem, ve stadiu NYHA IV kontinuální intravenózní infuzí epoprostenolu. Subkutánní léčba treprostinilem je indikována jako alternativa zmíněných léků první volby v případě jejich kontraindikace, případně jako léčba kombinací.

Od října roku 2003 do února roku 2007 byla léčba treprostinilem indikována u 22 nemocných s PAH, u 18 nemocných v podobě kontinuální subkutánní infuze, ve 4 případech v podobě kontinuální intravenózní infuze do centrálního žilního katétru (obr. 1 a 2). Léčba treprostinilem byla zahájována během hospitalizace za pečlivého monitorování vitálních funkcí



Obr. 1. Aplikační systém pro kontinuální subkutánní léčbu treprostinilem.



Obr. 2. Aplikační systém pro kontinuální intravenózní léčbu treprostinilem.

dávku 1,25–2,5 ng/kg/min s postupnou titrací dávky podle tolerance a symptomů. Za počáteční terapeutickou dávku se považuje 10 ng/kg/min. Zátěžová kapacita byla hodnocena testem 6minutovou chůzí před zahájením léčby, po 6, 12, 24 a 36 měsících. Funkční kapacita byla posuzována podle NYHA klasifikace rovněž před zahájením léčby a pak po 6, 12, 24 a 36 měsících.

Výsledky

Všichni nemocní, kteří byli indikováni k léčbě treprostinilem, měli těžkou symptomatickou PAH. Průměrný tlak v pravé síni byl $11,9 \pm 4,2$ mm Hg, střední tlak v plicnici $56,8 \pm 10,7$ mm Hg, srdeční index $1,78 \pm 0,25$ l/min/m² a celková plicní rezistence činila $16,26 \pm 4,48$ WU. Ve studovaném souboru bylo 15 nemocných ve stadiu NYHA III a 7 pacientů ve stadiu NYHA IV. Průměrná vzdálenost dosažená při testu 6minutovou chůzí před léčbou byla 326 ± 83 m (tab). Průměrná délka symptomů do stanovení diagnózy PAH činila 19,6 měsíce. U všech pacientů byla indikována chronická antikoagulační léčba warfarihem. V 5 případech byla indikována dlouhodobá domácí oxygenoterapie pro parciální respirační insuficienci.

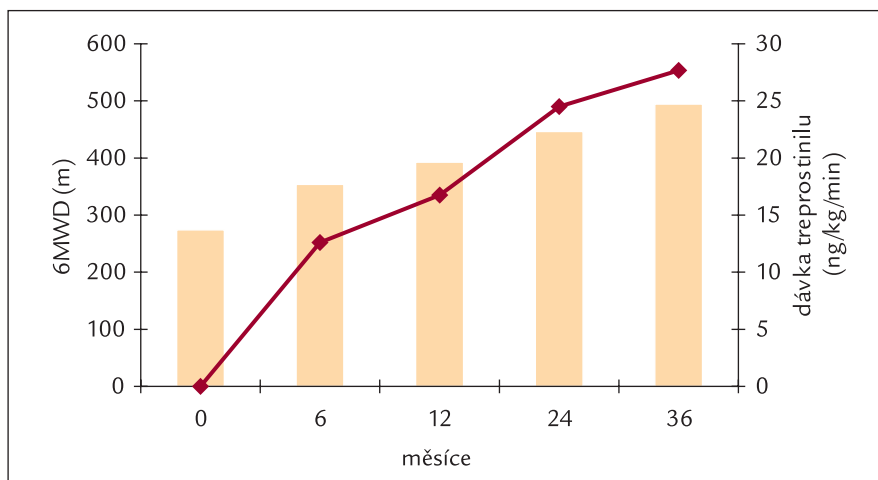
Léčba treprostinilem byla zahájena subkutánně u 21 nemocných. Ve 3 případech (14,3 %) bylo nutno přejít během prvních 3 týdnů léčby na aplikaci cestou kontinuální intravenózní infuze pro výraznou bolestivou lokální reakci. U 1 nemocné s PAH při systémové sklerodermii ve stadiu NYHA IV bylo intravenózní podání treprostinilu zvoleno již při zahájení léčby jako alternativa intravenózního epoprostenolu. Průměrná doba sledování činila 12,6 měsíce (2–40 měsíců).

Během léčby treprostinilem došlo k signifikantnímu zlepšení vzdálenosti dosažené při testu 6minutovou chůzí u nemocných léčených subkutánním i intravenózním treprostinilem. U pacientů léčených subkutánně se vzdálenost po 6 měsících prodloužila na

Tab. Charakteristika souboru nemocných s PAH léčených treprostinilem.

	všichni (n = 22)	s.c. léčba (n = 18)	i.v. léčba (n = 4)
muži	12 (54,5 %)	9 (50 %)	3 (75 %)
ženy	10 (45,4 %)	9 (50 %)	1 (25 %)
věk (roky)	47 (24–77)	47 (24–77)	47 (36–60)
Etiologie PAH			
IPAH	18 (82 %)	15 (83,5 %)	3 (75 %)
FPAH	1 (4,5 %)	1 (5,5 %)	0 (0 %)
CHD-PAH	1 (4,5 %)	1 (5,5 %)	0 (0 %)
CTD-PAH	2 (9 %)	1 (5,5 %)	1 (25 %)
NYHA			
III	15 (68,2 %)	12 (66,7 %)	3 (75 %)
IV	7 (31,8 %)	6 (33,3 %)	1 (25 %)
6MWD (m)	326 ± 83	274 ± 82	343 ± 51
Hemodynamika			
RAP (mm Hg)	$11,9 \pm 4,2$	$11,2 \pm 4,3$	$12,2 \pm 3,8$
PAMP (mm Hg)	$56,8 \pm 10,7$	$58,7 \pm 10,9$	$50,2 \pm 10,6$
CI (l/min/m ²)	$1,78 \pm 0,25$	$1,79 \pm 0,26$	$1,72 \pm 0,25$
TPR (WU)	$16,26 \pm 4,48$	$17,06 \pm 4,61$	$16,13 \pm 4,11$

IPAH – idiopatická plicní arteriální hypertenze, FPAH – familiární plicní arteriální hypertenze, CHD-PAH – plicní arteriální hypertenze v důsledku vrozených zkratových srdečních vad, CTD-PAH – plicní arteriální hypertenze při systémových onemocněních pojiva, 6MWD – vzdálenost při testu 6minutovou chůzí, RAP – tlak v pravé síni, PAMP – střední tlak v plicnici, CI – srdeční index, TPR – celková plicní rezistence



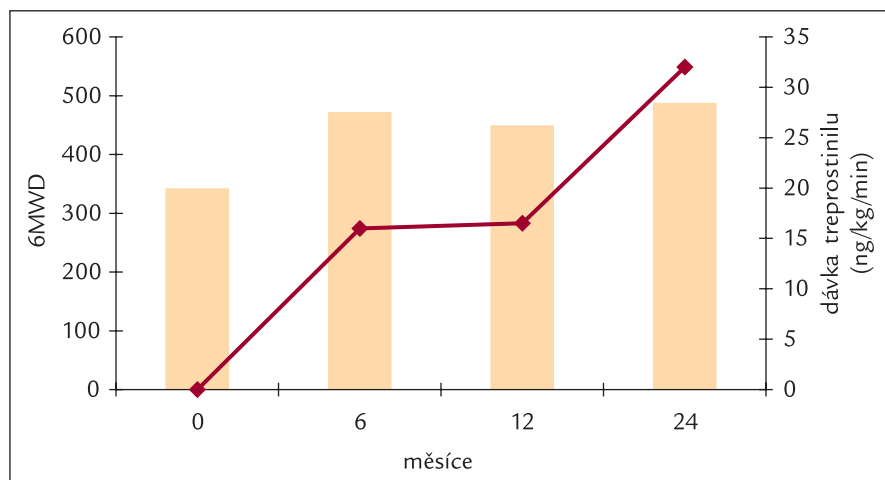
Graf 1. Vzdálenost při testu 6minutovou chůzí při léčbě subkutánním treprostinilem (6MWD).

359 m, po 12 měsících na 393 m, po 24 měsících na 447 m a po 36 měsících na 494 m (graf 1). Ve skupině léčené intravenózně vzdálenost po 6 měsících činila průměrně 473 m, po 12 měsících 451 m a po 24 měsících 489 m (graf 2). U obou skupin bylo nezbytné postupné zvyšování dávek léku. Při léčbě bylo patrné rovněž zlep-

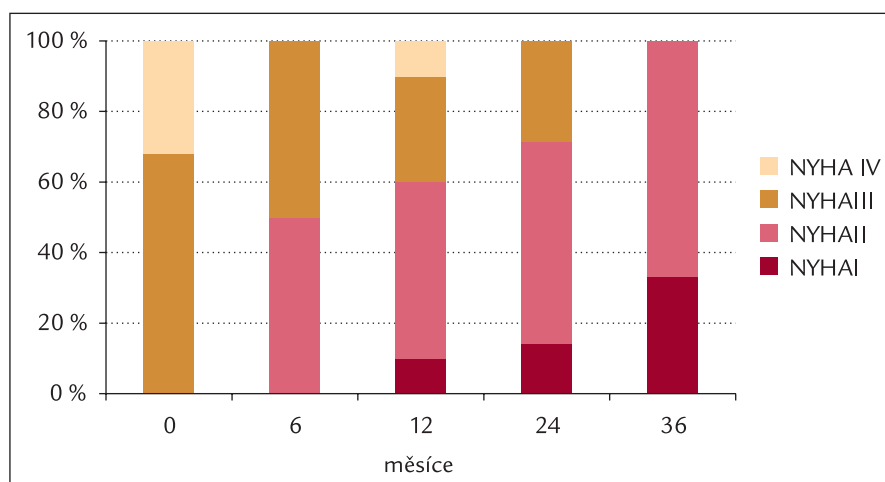
šení funkční kapacity hodnocené pomocí klasifikace NYHA (graf 3).

Během sledování souboru zemřelo celkem 7 nemocných (31,8 %), 2 z nich byli zařazeni na čekací listinu k transplantaci plic.

Nejčastějším nežádoucím účinkem při subkutánní aplikaci treprostinilu byla lokální bolestivá reakce. Vyskytla



Graf 2. Vzdálenost při testu 6minutovou chůzí při léčbě intravenózním treprostinilem (6MWD).



Graf 3. Proporcionalní zastoupení nemocných s PAH v jednotlivých funkčních třídách podle klasifikace NYHA při léčbě treprostinilem.

se u 16 nemocných (76 %), ve většině případů však byla mírná a při změně místa infuze průměrně 1krát za 4 týdny byla velmi dobře tolerována. U 3 výše zmíněných nemocných však byla nesnesitelná a vedla krátce po zahájení léčby k nutnosti aplikovat treprostinil intravenózně. U dalších 2 pacientů s intenzivní lokální bolestivou reakcí po 3 měsících léčby bylo možné vzhledem ke zlepšení stavu pokračovat perorální léčbou. U nemocných léčených intravenózním treprostinilem byla u 2 pacientů (50 %) přítomna bolest čelistí. V 1 případě byla nutná reimplantace permanentního centrálního žilního katétru pro flegmónu. Trombóza katétru ani komplikace ze strany infuzní pumpy se nevyskytly.

Diskuse

Všechny léky užívané při specifické léčbě PAH byly zaregistrovány nikoli na základě jejich schopnosti významněji redukovat tenzi v plicnici, ale díky potenciálu zlepšit funkční zdatnost při testu 6minutovou chůzí během 12–16 týdnů o 3–17 % (průměrně o 40 m) výchozích hodnot v přísně selektované populaci. S treprostinilem byla uskutečněna největší randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie u PAH [7]. Zúčastnilo se jí celkem 470 nemocných ve věku 8–75 let s idiopatickou PAH, PAH při systémových onemocněních pojiva a s PAH při vrozených zkratových srdečních vadách ve funkčním stadiu NYHA II–IV. Léčba byla zahájena dáv-

kou treprostinilu 1,25 ng/kg/min subkutánní infuzí. Dávka byla během 12 týdnů postupně zvyšována. Při srovnání léčené skupiny se skupinou užívající placebo byl rozdíl ve vzdálenosti při testu 6minutovou chůzí na konci 12. týdne na dávce závislý, průměrně 16 m. Největší efekt byl pozorován u nemocných ve stadiu NYHA IV (prodloužení vzdálenosti o 54 m). Hemodynamika se zlepšila. Skutečná maximální dávka treprostinilu na konci 12. týdne studie ($9,3 \pm 22,5$ ng/kg/min) byla hluboko pod dávkou cílovou (22,5 ng/kg/min). Důvod pomalé eskalace dávky je spatřován v lokální bolestivé reakci v místě podkožní aplikace infuze. Ta provázela léčbu v 85 % případech, 8 % nemocných muselo léčbu pro nesnesitelnou bolest přerušit.

Data o dlouhodobém účinku léků užívaných u PAH pocházejí prakticky pouze ze studia populace rekrutované v otevřené fázi z randomizovaných studií. V poslední době byly publikovány 2 práce referující o účinku dlouhodobé léčby treprostinilem. Langová et al sledovali průměrně 26,2 měsíce 99 nemocných s PAH a 23 pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí [8]. Během 3 let léčby se vzdálenost při testu 6minutovou chůzí prodloužila z původních 305 m na 445 m, průměrná dávka treprostinilu po 3 letech byla 40 ng/kg/min. Signifikantně se rovněž zlepšila funkční kapacita. Léčbu přerušilo pro závažné nežádoucí účinky 10,6 % nemocných. Barstová publikovala výsledky dlouhodobé léčby subkutánním treprostinilem na rozsáhlém souboru 860 pacientů [9]. Průměrná dávka treprostinilu po roce léčby činila 26 ng/kg/min, po 2 letech 36 ng/kg/min a po 3–4 letech 42 ng/kg/min. Celkem 23 % nemocných léčbu přerušilo pro nežádoucí účinky, zejména v souvislosti s bolestí v místě aplikace.

Vstupní hemodynamické i funkční charakteristiky našeho souboru léčeného subkutánním treprostinilem se významně neliší od populace zařazené do randomizované klinické studie

s treprostinilem a od populace ve studii Langové i Barstové. Obdobně jako v těchto pracích pozorujeme jednoznačné zlepšení vzdálenosti při testu 6minutovou chůzí a třídy podle NYHA po několika měsících a další mírné zlepšování při nutnosti zvyšování dávek treprostinilu. Průměrná dávka treprostinilu po 3 letech léčby je nižší než v obou rozsáhlých observačních studiích. Příčinou rozdílu je velmi individuální strategie dávkování u každého nemocného, která ovlivní průměrnou hodnotu dávky v malé populaci.

Subkutánní aplikaci treprostinilu jsme byli nuceni přerušit u 5 pacientů (23,8 %). Procento je identické jako ve studii Barstové (23 %) a vyšší než u souboru publikovaného Langovou (10,6 %). Příčinu rozdílu lze opět spatřovat v relativně malé populaci.

PAH je onemocnění s mimořádně závažnou prognózou. Zatímco ve stadiu NYHA I a II je průměrné přežití asi 5 let, ve stadiu NYHA III je to jen 2,5 roku a ve stadiu NYHA IV pouze 6 měsíců. Moderní farmakoterapie vede kromě zlepšení symptomů v řadě případů k dramatickému zlepšení prognózy. Přesto zůstává PAH onemocněním nevléčitelným a v některých případech refrakterním i na tuto specifickou léčbu. Mortalitní studie u PAH postrádáme. Vyžadují totiž nejméně 12měsíční trvání. Srovnání účinné látky s placebem v takové studii je vzhledem k povaze základního onemocnění z etického hlediska prakticky nemožné. Jako alternativa se studuje osud dlouhodobě léčených nemocných ve srovnání s modelovou populací kalkulovanou na základě databáze Amerického národního registru primární plicní hypertenze.

Mortalita našich nemocných s PAH léčených treprostinilem byla 31,8 %. To odpovídá osudu populace ve studii Langové (3leté přežití 70,6 %) i Barstové (3leté přežití 73 %). Ve srovnatelném souboru nemocných s PAH bez léčby lze mortalitu během 3 let odhadnout na 50 %.

Při intravenózním podání treprostinilu odpadá vzhledem k jeho termostabilitě ve srovnání s epoprostenolem nutnost chlazení infuzní soustavy, a zejména riziko plynoucí z náhlého přerušení infuze. Proto lze také infuzi připravovat v delších časových intervalech. Intravenózní treprostinil zlepšuje funkční zdatnost i hemodynamiku.

Nemocní léčení intravenózním treprostinilem na našem pracovišti se zlepšovali podobně jako při subkutánním podání. Pokles vzdálenosti při testu 6minutovou chůzí v měsíci 12 je dán kolísáním výkonnosti v malém souboru. Ve srovnání se subkutánním podáním je při intravenózní léčbě patrný trend k nutnosti vyšší dávky (po 2 letech léčby 24,5 ng/kg/min u s.c. a 32 ng/kg/min u i.v.). Tato skutečnost je v souladu s literárními údaji. Výskyt bolestí čelistí u nemocných léčených intravenózním treprostinilem rovněž odpovídá publikovanému výskytu.

Hlavní limity práce představuje její retrospektivní charakter a relativně malý soubor nemocných. Je však nutno poznamenat, že nekontrolované a retrospektivní studie jsou v problematice PAH velmi cenným zdrojem informací, především klinických. Prakticky všechny dostupné údaje o dlouhodobém účinku farmakoterapie PAH pocházejí z tohoto typu prací. Pravděpodobně i do budoucna budou tyto studie vedle randomizovaných klinických studií klíčem k hledání optimální léčebné strategie u PAH.

Závěr

PAH je i přes dostupnou farmakoterapii nadále nevléčitelným onemocněním. Prostanoidy představují zásadní součást terapeutických schémat. Možnost subkutánní a případně intravenózní léčby treprostinilem, který příznivě ovlivňuje symptomatologii, hemodynamiku i prognózu onemocnění, vhodně doplňuje spektrum dostupných terapeutických alternativ PAH a rozšiřuje tak možnosti hledání optimální léčebné strategie pro každého pacienta. Zkušenosti se subkutánní

a intravenózní léčbou treprostinilem v ČR odpovídají poznání získanému na rozsáhlejších souborech v zahraničí.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM0021620817.

Literatura

- Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243–2278.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425–1436.
- 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.
- Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 56S–61S.
- Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 129: 683–688.
- Voswinckel R, Enke B, Kreckel A et al. Inhaled treprostinil for treatment of pulmonary hypertension. *American Heart Association Scientific Sessions*, November 2004.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800–804.
- Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1636–1643.
- 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.

MUDr. Pavel Jansa

www.info-pah.cz

e-mail: jansapavel@yahoo.com

Doručeno do redakce: 29. 3. 2007