

Je farmakologická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze nadějná?

J. Widimský

Klinika kardiologie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Jan Kautzner, CSc., FESC

Souhrn: Chronická tromboembolická plicní hypertenze léčená dříve jen antikoagulační léčbou měla závažnou prognózu. Pětileté přežívání nemocných se středním tlakem v plicnici nad 50 mm Hg činilo pouze 10%. Zavedení plicní endarterektomie do klinické praxe znamenalo výrazné zlepšení prognózy nemocných. Zhruba 1/3 nemocných má však distální léze, které nejsou vhodné k chirurgické léčbě. Navíc operace není indikována u řady nemocných pro závažné komorbidity. U operovaných nemocných u 10–15% plicní hypertenze přetrvává, byť ve zmenšené míře. Celkem asi 50% nemocných jsou kandidáty farmakologické vazodilatační léčby. Shrnutí současného stavu vědomostí o farmakoterapii těchto nemocných, podávají otevřené studie omezené informace, protože byly provedeny jednak na malých souborech, jednak nebyly zaslepené. Jediná velká prospektivní zaslepená studie léčby bosentanem BENEFIT sice prokázala snížení plicní vaskulární rezistence po 16 týdnech léčby, bosentan však neovlivnil toleranci zátěže. Studie však trvala pouze 16 týdnů. Observační data Britského chronické tromboembolické plicní hypertenze ukazují, že kandidáty farmakoterapie je až 72–77% nemocných. Observační data Britského registru ukazují výrazně lepší přežívání pacientů léčených farmakologicky v poslední době v letech 2003 a dalších (léčených hlavně bosentanem nebo sildenafilem), a silně tak nepřímo podporují příznivý vliv farmakoterapie, zejména v porovnání s našimi daty z roku 1982, ukazujícími přirozený průběh chronické tromboembolické hypertenze před zavedením plicní endarterektomie do klinické praxe i před používáním moderní farmakoterapie.

Klíčová slova: chronická tromboembolická plicní hypertenze – farmakoterapie – plicní endarterektomie

Is there a hope in pharmacological treatment of thromboembolic pulmonary hypertension?

Summary: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension that used to be treated with anticoagulation therapy only had serious prognosis. The five-year survival of patients with the mean pulmonary artery pressure above 50 mm Hg was just 10%. The introduction of pulmonary endarterectomy in clinical practice represented a significant improvement in patient prognosis. However, about 1/3 of patients have distal lesions and are thus not eligible for surgery. In addition, the surgery is not indicated in a number of patients due to serious co-morbidities. Even though milder, pulmonary hypertension persists in 10–15% of post-surgery patients. About 50% of patients are candidates for pharmacological vasodilatation treatment. To summarize the current knowledge of pharmacotherapy in these patients, the open-label studies provide limited information as they were conducted on small patient samples and were not blinded. The only large prospective blinded study of treatment with bosentan, BENEFIT, confirmed that there is a reduction of pulmonary vascular resistance after 16 weeks of treatment. However, bosentan did not affect exercise tolerance. Furthermore, the study follow up was 16 weeks only. Observational data from the British national registry of chronic thromboembolic pulmonary hypertension suggest that up to 72–77% of patients are pharmacotherapy candidates. Furthermore, the British registry data show significantly better survival of patients treated recently, in 2003 and beyond (treated mostly with bosentan or sildenafil), and thus provide an important indirect evidence of the positive effect of pharmacotherapy, particularly in comparison to our data from 1982 that show the natural course of chronic thromboembolic pulmonary hypertension before the introduction of pulmonary endarterectomy in clinical practice and before modern pharmacotherapy.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension – pharmacotherapy – pulmonary endarterectomy

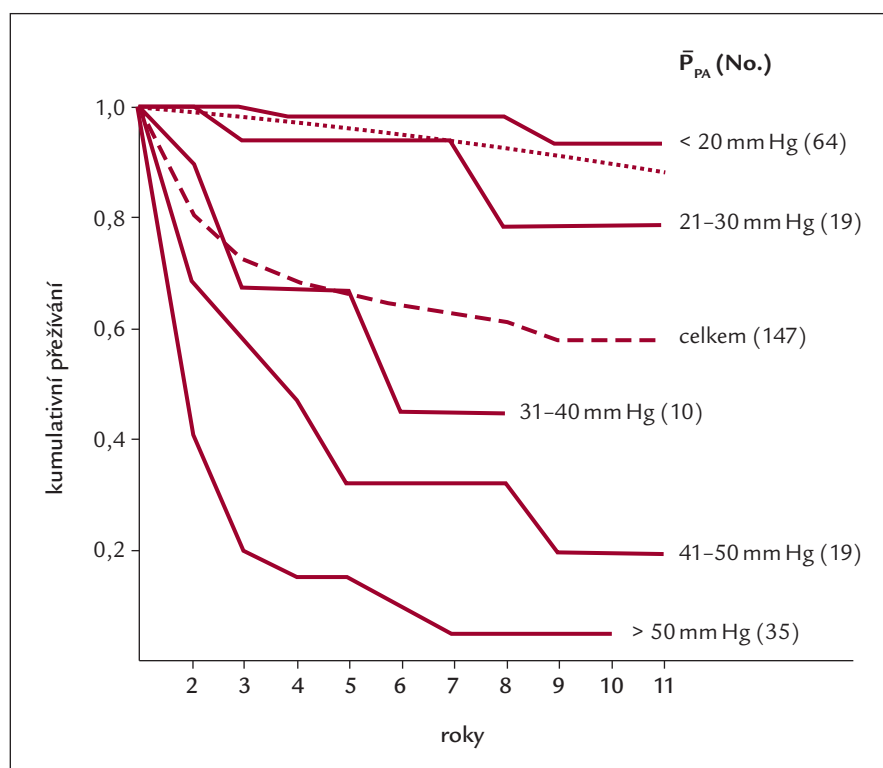
Jednou z hlavních skupin plicní hypertenze je podle klasifikace plicní hypertenze podle SZO z roku 2003 plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci [1,2].

Plicní hypertenze při chronické tromboembolické hypertenzi je definována středním tlakem v plicnici > 25 mm Hg v klidu nebo systolickým tlakem v plicnici > 40 mm Hg nebo středním tlakem v plicnici při zátěži > 30 mm Hg a středním tlakem v zaklínění nebo konečným diasto-

lickým tlakem v levé komoře < 15 mm Hg. Plicní hypertenze se nazývá také vaskulární, protože její mechanismus tvoří vaskulární obstrukce plicních tepen.

Celkový výskyt chronické tromboembolické plicní hypertenze není znám [3–5]. Neznáme ani, jak často se jedná o skutečnou opětovanou embolizaci, a nevíme, jak často se jedná o chronické důsledky akutní plicní embolie [6]. Neznáme také, jak často se jedná o trombózu vzniklou in situ.

Původně se soudilo, že chronická plicní hypertenze vznikne jen asi u 0,1–0,5% pacientů s akutní plicní embolií. V roce 2004 ale sledovali Pengö et al [7] prospektivně 223 pacientů s akutní plicní embolií a zjistil kumulativní incidenci chronické tromboembolické plicní hypertenze 1,0% po 6 měsících, 3,1% po jednom roce a 3,8% po dvou letech. Tyto nálezy získané na relativně menším počtu nemocných nebyly potvrzeny studií Becattiniho et al [8]. Sledovali pro-



Obr. 1. Přežívání souboru 147 nemocných s tromboembolickou plicní hypertenzí podle [9] z doby, kdy ještě nebyla k dispozici plicní trombendarterektomie. Z obrázku je zřejmé, že prognózu určuje stupeň plicní hypertenze.

spektivně obdobně velký soubor nemocných (kolem 260 pacientů) po 3 roky po akutní plicní embolii a zjistili, že výskyt chronické tromboembolické plicní hypertenze činil pouze 1%.

Chronická tromboembolická plicní hypertenze bývá těžká, podobná idiopatické plicní arteriální hypertenzi. Zatímco u idiopatické plicní arteriální hypertenze jsou difúzně postižené distální větvičky plicnice, je postižení plicních tepen u chronické tromboembolické plicní hypertenze nerovnoměrné a postihuje větve větší a střední. Sekundárně dochází ale také k hypertenzním cévním změnám v plicním řečišti nepostiženém plicní embolizací. Tyto změny postihují drobné plicní tepénky a jsou charakterizované ztlustěním svaloviny a trombotickými okluzemi cév podobně jako u plicní arteriální hypertenze [4,5].

Tyto změny jsou podle některých názorů důsledkem opakovaných drobných embolií, které proběhly subklinicky a až ve svém důsledku po letech vyvolaly příznaky plicní hypertenze.

Příčinou však může být také trombóza vznikající in situ – přímo ve větších plicnicích nebo nasedající na původní embolus.

V 60.–80. letech minulého století jsme shromažďovali pacienty s opětovanou plicní embolizací, přičemž nás zvláště zajímali pacienti s plicní hypertenzí. Shromážděný soubor čítal 147 pacientů. V té době ještě nebyla známá chirurgická léčba (plicní endarterektomie). Data byla získána opětovanou katetrizací. Jedinou léčbou byla trvalá antikoagulační léčba.

Katetrizace srdeční byla opětována u přežívajících pacientů průměrně za 4,8 let po primární diagnóze [9]. Celková mortalita našeho souboru souvisela se stupněm plicní hypertenze (obr. 1, tab. 1) a s přítomností pravostranného srdečního selhání [9]. Znamky pravostranného srdečního selhání byly obvykle přítomné u pacientů se středním tlakem v plicnici ≥ 50 mm Hg.

Bylo zajímavé, že při dlouhodobém sledování jsme zjistili progresi plicní

Tab. 1. Dlouhodobá prognóza chronické tromboembolické plicní hypertenze (po vyloučení pacientů s maligním onemocněním) ve vztahu ke stupni plicní hypertenze před objevením chirurgické léčby [9].

Střední tlak v plicnici při 1. vyšetření	5leté přežívání
≤ 20 mm Hg	97%
21–30 mm Hg	94%
31–40 mm Hg	45%
41–50 mm Hg	32%
51–70 mm Hg	7,5%

hypertenze jen u pacientů s počátečním středním tlakem v plicnici vyšším než 30 mm Hg. Naproti tomu u pacientů bez plicní hypertenze nebo s hraniční plicní hypertenzí k progresi nedošlo [9].

Naše dlouhodobá studie pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí ukázala, že stupeň plicní hypertenze a přítomnost pravostranného srdečního selhání představují hlavní faktory určující přežívání těchto nemocných. U nemocných se středním tlakem v plicnici > 30 mm Hg činilo 5leté přežívání jen 30%. U nemocných se středním tlakem v plicnici > 50 mm Hg činilo 2leté přežívání pouhých 20% a 5leté přežívání 7,5%. Tito nemocní vykazovali prognózu analogickou řadě maligních onemocnění.

Naše data jsou cenná především proto, že demonstrují přirozený průběh chronické tromboembolické plicní hypertenze, léčené jen antikoagulační léčbou, před zavedením chirurgické léčby, a proto jsou tak hojně citována.

Léčba chirurgická

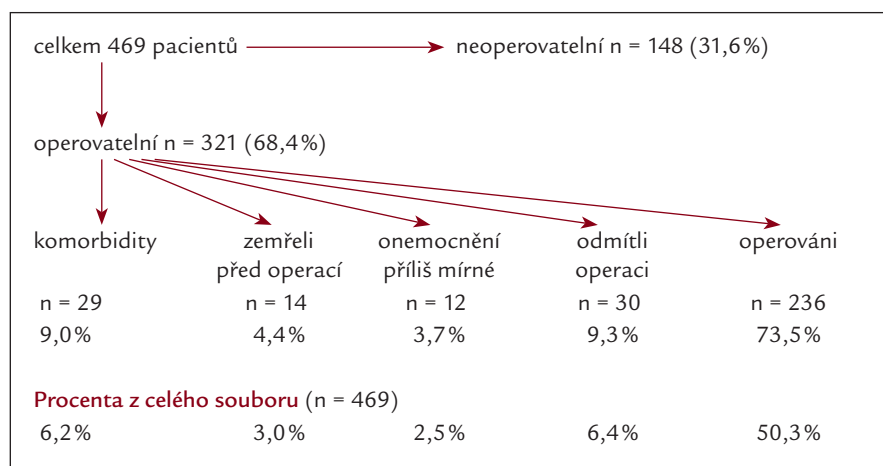
Zájem o chronickou tromboembolickou hypertenzi výrazně stoupl poté, co se zjistilo, že významnou část nemocných lze léčit chirurgicky plicní endarterektomií. Nejvíce zkušeností získali s touto léčbou v USA v San Diegu, kde dosud takto léčili více než 2 000 nemocných [10]. Chirurgická léčba se rozšířila i v Evropě (Paříž, Mohuč, Vídeň) a v posledních letech i u nás [11]. Navíc

Tab. 2. Výsledky plicní trombendarrektomie u chronické plicní tromboembolické plicní hypertenze (PAPWORTH Hospital, Cambridge) [12].

	Před plicní trombendarrektomií n = 226	3 měsíce po operaci n = 223	6 měsíců po operaci n = 80
střední tlak v plicnici (mm Hg)	47 ± 14	25 ± 14	21 ± 13
PAR (dyn.s. cm ⁻⁵)	800 ± 494	244 ± 253	197 ± 289

Tab. 3. Přežívání pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí po plicní trombendarrektomii.

Přežívání	%
3leté přežívání	74,6%
5leté přežívání	72,7%
10leté přežívání	69,3%



Obr. 2. Výsledky Britského registru.

se intenzivně sledují možnosti farmakologické léčby nemocných, u nichž není endarterektomie indikována.

O tom, že plicní endarterektomie přináší nemocným výrazné zlepšení, není pochyb.

Nejzajímavější údaje o krátkodobých, ale zejména dlouhodobých výsledcích plicní endarterektomie přináší Britský registr [12,13]. Tento registr poskytuje poprvé data o incidenci a léčbě chronické tromboembolické nemoci v celé jedné velké zemi. Ve Velké Británii existuje 6 center pro plicní hypertenzi a ta odesílají k chirurgické léčbě chronické tromboembolické plicní hypertenze všechny pacienty do centra v PAPWORTH Hospital v Cambridgi [12]. Existuje tedy na 60 milionů obyvatel Velké Británie jen jedno centrum soustředěné na chirurgickou léčbu chronické tromboembolické nemoci. To je poučné i pro naši zemi mající jen 10 milionů obyvatel.

Incidence na počátku registru činila 1,02/1 milion obyvatel. Později pak incidence stoupla na 1,75/1 milion obyvatel [12,13]. Je však otázkou, zda není výskyt chronické tromboembolické

plicní hypertenze v Britském registru podhodnocen.

Není sporu o tom, že chirurgická léčba vede k významnému poklesu nebo vymizení plicní hypertenze. Dochází rovněž k poklesu plicní cévní rezistence (tab. 2), zvyšuje se tolerance námahy určená 5minutovým testem chůze až o 100 m a zlepšuje se významně i funkční klasifikace dušnosti podle NYHA. To již bylo opětovně zjištěno, uvádím jen výsledky z Velké Británie, které zahrnují data od roku 2001 do roku 2007 [12].

Tab. 3 ukazuje výsledky centra Papwoth Hospital. V letech 1987–2006 byla provedena plicní endarterektomie v tomto centru u 291 pacientů.

Tato data jsou cenná proto, že zahrnují všechna úmrtí, tj. již ve vyšetřovací době před operací, operační mortalitu i pooperační mortalitu. Jedná se také o prvou prospektivní studii zahrnující údaje z celé jedné země [12]. Přežívání se v čase zlepšuje, protože klesá operační mortalita z původních asi 15% na nynějších 5% [13]. 5leté pooperační přežívání pacientů, kteří žili 3 měsíce po operaci a neměli perzistující plicní

hypertenzi, činilo plných 94%, což značí velký pokrok v porovnání s našimi daty z roku 1982, kdy tato léčba neexistovala, uvedenými na obr. 1.

Výsledky Britského registru z hlediska chirurgické léčby ukazuje obr. 2 [12].

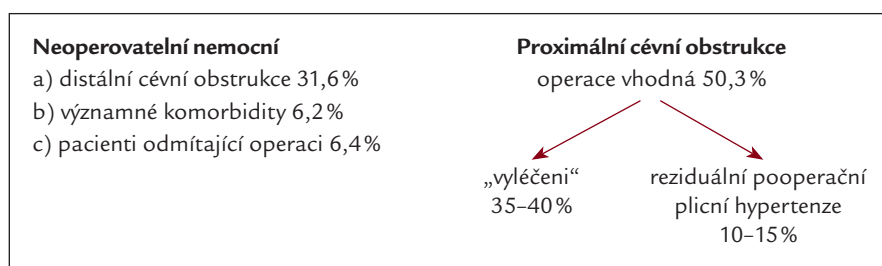
Plicní endarterektomie byla provedena u 236 pacientů, tj. 50,3% celého souboru nemocných.

Distální forma chronické tromboembolické plicní hypertenze však většinou není vhodná k chirurgické léčbě. Britský registr shromáždil během 5,5 let celkem 469 pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí. 235 (50,3%) podstoupilo plicní endarterektomii, 148 z celého souboru pacientů, tj. 31,2%, mělo neoperovatelnou formu chronické tromboembolické plicní hypertenze [12,13]. U 10–15% operovaných přetrvávala plicní hypertenze (při definici střední tlak v plicnici ≥ 25 mm Hg). Při definici středního tlaku v plicnici ≥ 20 mm Hg by bylo procento pacientů s přetrvávající plicní hypertenzí podstatně vyšší.

Kteří pacienti jsou kandidáty farmakologické léčby?

Farmakoterapie se používá také jako přemostující léčba u pacientů indikovaných k operaci, ale majících vysoké riziko. Patří sem pacienti ve stadiu NYHA IV, se středním tlakem v plicnici > 50 mm Hg, srdečním indexem $< 2,0$ l/min/m² a plicní vaskulární rezistencí $> 1\,000$ dyn.s.cm⁻⁵ [12]. Obecně lze říci, že čím větší je zvýšení plicní vaskulární rezistence způsobené distálním postižením chirurgicky nepřístupných trombotických lézí, tím větší je perioperační riziko [12].

Kandidáty farmakoterapie jsou jednak pacienti s distální formou trom-



Obr. 3. Kandidáti farmakologické léčby.

Tab. 4. Dlouhodobá prognóza pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí podle Britského registru podle typu léčby.

	Plicní trombendarterektomie	Farmakoterapie
1roční přežívání	88%	82%
3leté přežívání	76%	70%

boembolické plicní hypertenze, dále neoperovatelní nemocní pro významné komorbidity, pacienti odmítající chirurgickou léčbu a také pacienti, u nichž plicní hypertenze, byť ve zmenšené míře, přetrvává i po plicní endarterektomii. V Britském registru to bylo celkem 60–65% celkového souboru nemocných.

Kandidáty farmakoterapie ukazuje obr. 3.

Lze tedy shrnout, že naléhavě potřebujeme rozšířit naše znalosti o možnostech farmakologické léčby těchto nemocných, protože zhruba asi 50% nemocných může být kandidáty farmakologické léčby.

Existuje možnost farmakologické léčby?

Otevřené studie farmakologické léčby

Existuje několik menších studií, které sledovaly vliv některých léků u neoperovatelných pacientů a u pacientů s přetrvávající plicní hypertenzí. Mezi nejčastěji sledované patří bosentan, sildenafil a beraprost. Léčbu sildenafilem sledovali Ghofrani et al u malého souboru 12 pacientů [14]. Po 6 měsících poklesla významně plicní vaskulární rezistence a zvětšila se zátěžová tolerance určená 6minutovým testem chůze.

Největší otevřenou studií sildenafilu byla tříměsíční studie Reichenbergera

et al u 104 pacientů [15]. Sildenafil vedl k významnému poklesu plicní vaskulární rezistence a významnému zvýšení zátěžové tolerance sledované 6minutovým testem chůze.

Účinek bosentanu byl sledován ve 3měsíční otevřené studii u 19 pacientů [16]. Tolerance zátěže určená 6minutovým testem chůze byla po 3 měsících léčby zlepšena a rovněž došlo k významnému poklesu plicní cévní rezistence.

Další studie byla retrospektivní a sledovala vliv bosentanu u 47 pacientů [17] po dobu jednoho roku. Rovněž v této studii vedl bosentan ke zvýšení zátěžové tolerance stanovené 6minutovým testem chůze i ke snížení plicní vaskulární rezistence.

Jednoroční, otevřenou, multicentrickou studii léčby bosentanem u neoperovaných pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí uveřejnili nedávno italští autoři [18]. 17 pacientů bylo léčeno bosentanem, 17 pacientů kontrolní skupiny standardní léčbou. Tolerance zátěže stanovená 6minutovým testem chůze se významně zvýšila po roce ve skupině léčené bosentanem (o 57,2 m) oproti kontrolní skupině vykazující pokles tolerance zátěže (o 73,1 m) [18]. Bosentan vedl také ke zlepšení Borgova indexu dušnosti a funkční skupiny WHO. Zatímco arteriální tenze kyslíku byla v bosentanové skupině stabilizo-

vána, ve skupině kontrolní se výrazně horšila. Obdobně se choval i systolický tlak v plicnici, určený však jen echokardiografií.

Japonská studie [19] studovala vliv beraprostu. Studie obsahovala 43 nemocných, z nichž bylo 20 léčeno beraprostem a 23 nemocných bez beraprostu. Studie naznačila lepší přežívání pacientů léčených beraprostem oproti nemocným léčeným jen běžnou léčbou. Jednoroční přežívání 100% vs 87%, 3leté přežívání 85% vs 60% a 5leté přežívání 76% vs 46%.

Prospektivní dvojité slepé studie

Malou, pilotní, dvojité slepou studii uveřejnili nedávno Suntharalingam et al [20]. Jednalo se o dvojité slepou studii s placebovou skupinou u pouze 18 pacientů s neoperovatelnou plicní hypertenzí. 12týdenní porovnání sildenafilu a placebo neukázalo zlepšení primárního cíle, kterým byla tolerance zátěže určená 6minutovým testem chůze. Plicní vaskulární rezistence však významně poklesla a rovněž WHO funkční klasifikace se zlepšila. 17 pacientů mohlo být hodnoceno po jednom roce, kdy autoři pozorovali významné zlepšení tolerance zátěže, plicní vaskulární rezistence, symptomů i NT-proBNP.

Jedinou velkou prospektivní dvojité slepou studii s placebovou skupinou představuje studie BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) [21]. Tato studie byla prospektivní, randomizovanou, dvojité slepou studií s placebovou skupinou sledující vliv bosentanu oproti placebo u 150 pacientů s neoperovatelnou plicní hypertenzí nebo s přetrvávající plicní hypertenzí po plicní trombendarterektomii. Studie se účastnilo také české pracoviště.

Nezávislé primární cíle představoval jednak pokles plicní vaskulární rezistence vyjádřený v procentech výchozích hodnot, jednak změna 6minutového testu chůze po 16 týdnech léčby. V publikaci studie je zdůrazněno, že plán

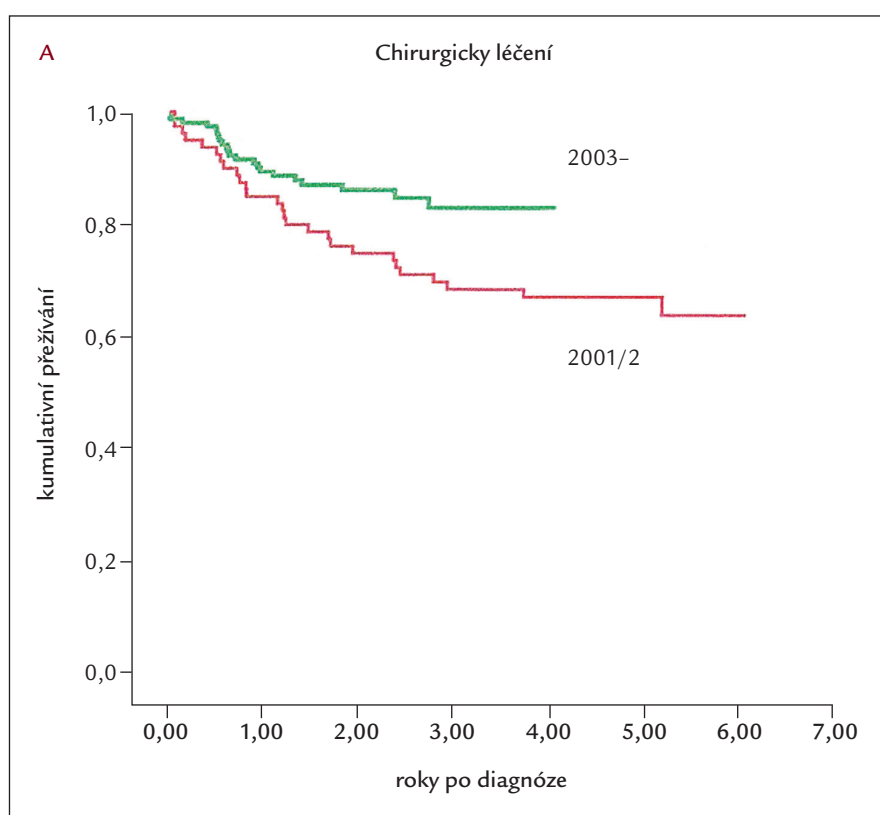
studie připouštěl splnění pouze jednoho z uvedených dvou cílů studie. Plicní vaskulární rezistence významně poklesla o 24,1% ($p < 0,0001$). Zátěžová tolerance stanovená 6minutovým testem chůze se však významně nezměnila. Studie trvala bohužel jen 16 týdnů, nelze tedy vyloučit námitku, že delší trvání studie by zjistilo i změnu zátěžové tolerance, jak to naznačila otevřená multicentrická jednorozhodná studie italských autorů [18]. Nicméně podle již zmíněného plánu studie BENEFIT jeden ze dvou uvedených cílů studie splněn byl.

Informace z Britského registru

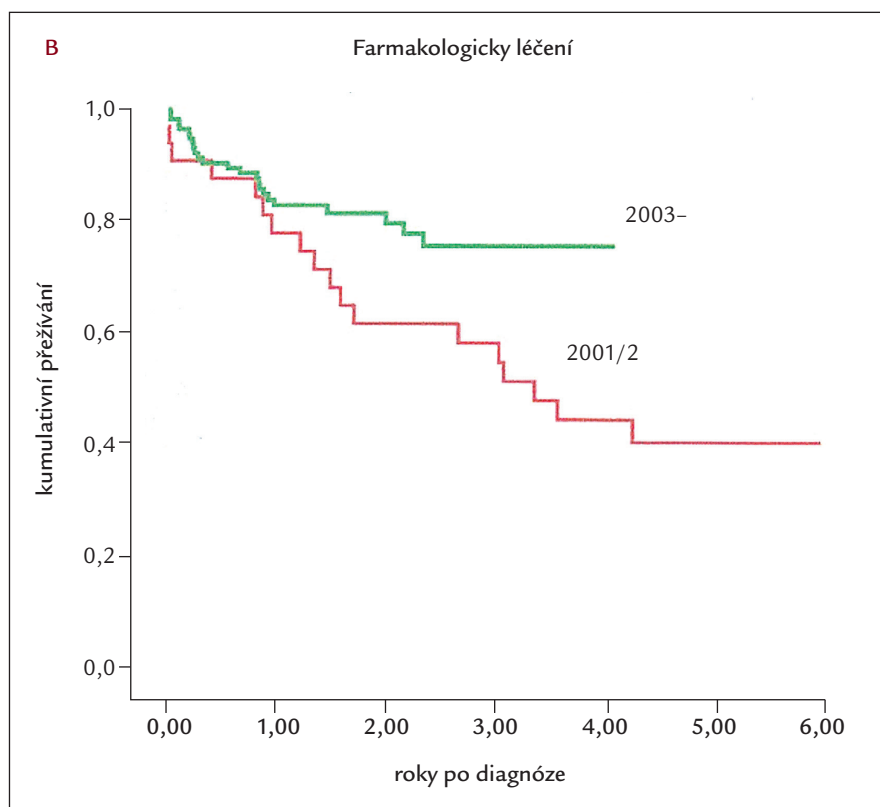
Největší soubor pacientů z jedné velké země obsahuje Britský registr [12,13]. Z neoperovatelných pacientů a pacientů s přetrvávající plicní hypertenzí po plicní endarterektomii bylo během let 2000/2001 17% léčeno antagonisty endotelinových receptorů a 81% prostanoidy. Od roku 2003 bylo léčeno 56% pacientů antagonisty endotelinových receptorů, 32% inhibitory fosfodiesterázy-5 a jen 11% prostanoidy.

Tab. 4 ukazuje dlouhodobou prognózu pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí podle Britského registru [12,13].

Rozdíl v přežívání mezi chirurgickou léčbou a farmakoterapií byl významný ($p = 0,023$) ve prospěch plicní endarterektomie. Nicméně přežívání pacientů léčených farmakologickou léčbou je zřetelně lepší v porovnání s našimi daty z roku 1982 uvedenými na obr. 1. Autoři navíc pozorovali zlepšení přežívání nejen pacientů léčených plicní endarterektomií, způsobené patrně klesající perioperační mortalitou (obr. 4), ale také pacientů léčených farmakoterapií, což je překvapivé (obr. 5). Autoři zdůrazňují zlepšené přežívání pacientů farmakologicky léčených, tj. pacientů neoperovatelných nebo pacientů s přetrvávající plicní hypertenzí po plicní endarterektomii. Nevýhodou dat Britského registru je skutečnost, že se jedná o retrospektivní observační



Obr. 4. Přežívání nemocných léčených plicní trombendarterektomií v letech 2001–2002 a od roku 2003 v Britském registru chronické tromboembolické plicní hypertenze [13]. Z obrázku je zřetelné zlepšení přežívání nemocných operovaných roku 2003 a později.



Obr. 5. Přežívání nemocných léčených farmakoterapií v letech 2001–2002 a od roku 2003 v Britském registru chronické tromboembolické plicní hypertenze [13]. Z obrázku je zřetelné zlepšení přežívání nemocných farmakologicky léčených od roku 2003 a později.

studii, navíc s léčbou různými vazodilatačními látkami.

Je zřejmé, že v Britských centrech se vazodilatační léčba používá rutinně. Nicméně to představuje nedostatečný argument.

Závěr

Závěrem lze říci, že současný stav vědomostí podávají otevřené studie omezené informace, protože byly provedeny jednak na malých souborech, jednak nebyly zaslepené. Jediná velká prospektivní zaslepená studie léčby bosentanem BENEFIT sice prokázala snížení plicní vaskulární rezistence po 16 týdnech léčby, bosentan však neovlivnil toleranci zátěže. Je škoda, že studie netrvala déle. Observační data Britského registru však ukazují výrazně lepší přežívání pacientů léčených farmakologicky v poslední době v letech 2003 a dalších – a silně nepřímo podporují příznivý vliv farmakoterapie, zejména v porovnání s našimi daty z roku 1982, uvedenými na obr. 1 [9].

Literatura

1. Simonneau G, Galie N, Rubin L et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S–12S.
2. The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243–2278.
3. Jansa P, Aschermann M, Riedel M et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze v ČR. *Cor Vasa* 2004; 46: K35–K44.

4. Hoeper M, Mayer E, Simonneau G et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020.
5. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Review article. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–1472.
6. Widimský J. Chronické důsledky akutní plicní embolie. *Cor Vasa* 2006; 48: 317–320.
7. Pengö V, Leasing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
8. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172–175.
9. Riedel M, Staněk V, Widimský J et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–158.
10. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457–1462.
11. Lindner J, Jansa P, Kunštýř J et al. Endarterektomie plicních tepen – chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze. *Čas Lék čes* 2005; 145: 307–312.
12. Freed DH, Thomson BM, Tsui SSI et al. Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 525–530.
13. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1122–1127.
14. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al. Sildenafil for long-term treatment of non-operable chronic thromboembolic

pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1439–1441.

15. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922–927.
16. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363–2367.
17. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1. year follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 138–143.
18. Vassallo FG, Kodric M, Scarduelli C et al. Bosentan for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 24–29.
19. Ono F, Nagaya N, Okanaka H et al. Effect of an active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003; 123: 1583–1588.
20. Suntharalingam J, Treacy C, Doughty N et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229–236.
21. Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al for the BENEFIT Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–2134.

prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc.,
FESC, FAHA
www.ikem.cz
e-mail: widimsky@seznam.cz

Doručeno do redakce: 20. 1. 2009
Přijato po recenzi: 10. 3. 2009