

Pregledni prispevek/Review article

# POMEN ENDOTELIJSKE DISFUNKCIJE ZA RAZVOJ PLJUČNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE IN NOVE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

THE IMPORTANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION FOR THE DEVELOPMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION AND NEW THERAPEUTIC OPTIONS

Barbara Salobir<sup>1</sup>, Mišo Šabovič<sup>2</sup>, Sonja Praprotnik<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Center za pljučne bolezni in alergijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

<sup>2</sup> Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

<sup>3</sup> Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnišnica dr. Petra Držaja, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Prispelo 2003-02-24, sprejeto 2003-04-22; ZDRAV VESTN 2003; 72: 381-5

**Ključne besede:** pljučna arterijska hipertenzija; endoteljska disfunkcija; zdravljenje

**Izvleček** – Izhodišča. Pljučna arterijska hipertenzija je bolezen, ki se pojavlja primarno ali v povezavi z drugimi boleznimi, predvsem s sistemskimi boleznimi veziva. Prognoza bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo je običajno slaba; klasično zdravljenje je le malo učinkovito. Nova spoznanja o pomenu endoteljske disfunkcije za nastanek pljučne arterijske hipertenzije so odprla široko področje iskanja novih zdravil.

Zaključki. Za endoteljsko disfunkcijo v pljučnem ožilju je značilna motnja v izločanju vazoaktivnih snovi iz endotelija, ki povzroči zvečani tonus v arterijah, preoblikovanje žilne stene in zvečano lokalno nagnjenje k trombozam. V kontroliranih kliničnih raziskavah so preizkušali že več zdravil, ki vplivajo na endoteljsko disfunkcijo: prostaciklin in njegove analoge v obliki infuzij ali v inhalacijski obliki, inhalacijski dušikov oksid in zdravila, ki povečujejo koncentracijo dušikovega oksida v telesu, kot sta sildenafil in l-arginin, inhibitorje endotelinskih receptorjev v obliki tablet in inhibitor trombosana v obliki tablet. Za neučinkovitega se je izkazal le inhibitor trombosana. Vsa ostala zdravila so se izkazala, vsaj pri nekaterih bolnikih, za učinkovita. V prihodnjih letih pričakujemo rezultate raziskav, ki bodo odgovorili, katera izmed omenjenih zdravil ali morebitne kombinacije med njimi so najbolj učinkovite in kateri dejavniki napovedujejo uspešnost zdravljenja pri posameznem bolniku.

## Uvod

Pljučna arterijska hipertenzija je kronična bolezen, pri kateri patohistološko gre za preustroj pljučnih arterij z razrastom in zadebelitvijo endotelija, pomnožitvijo in migracijo gladkih mišičnih celic distalno do acinarnih arterij, razrasta vezivnega tkiva v ekstracelularnem matriksu medije in do zadebelitve adventicije. Žile postanejo bolj rigidne, njihova svetlina se pomembno zoži; na mestih zožitev lahko nastanejo tromboze *in-situ*, ki dodatno ožijo in zapirajo svetline arterij (1). Srednji arterijski pljučni tlak se zveča (> 25 mm Hg), ob tem je zago-

**Key words:** pulmonary arterial hypertension; endothelial dysfunction; treatment

**Abstract** – Background. Pulmonary arterial hypertension may exist as a primary condition or as a secondary condition, most commonly with collagen vascular disease. Patients with pulmonary arterial hypertension usually have bad prognosis as the effectiveness of conventional treatment is poor. New knowledge about importance of endothelial dysfunction in development of pulmonary arterial hypertension has opened a wide field of possible new treatment options.

Conclusions. Endothelial dysfunction in pulmonary vascular bed is characterised by an inappropriate release of vasoactive substances from endothelium producing vasoconstriction, remodeling of arterial wall and increased local tendency for thrombosis. Several new drugs have been already tested in clinical case-controlled studies: prostacyclin and its analogues applied intravenously or in inhalations, inhaled nitric oxide and drugs which increase nitric oxide concentration such as sildenafil and l-arginine, endothelin receptors antagonists in tablets and tromboxane antagonist in tablets. Only tromboxane antagonist was shown to be ineffective whereas all other drugs were effective at least in certain subgroups of patients. New clinical trials will give answer not only in respect to the comparative efficacy of the drugs mentioned earlier and their combinations but also to the recognition of factors that determine the success of treatment in individual patient.

zditveni pljučni tlak normalen (< 12 mm Hg). Postopno se z naraščanjem pljučnega arterijskega tlaka razvije desnostransko srčno popuščanje in končno odpoved desnega srca. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi primarno, neodvisno od drugih bolezni, ali sekundarno, v sklopu sistemskih boleznimi veziva (najpogosteje v sklopu sistemske skleroze in sindroma CREST), pri kongenitalnih hibah, povezanih s pljučnimi spoji, skupaj s portalno hipertenzijo, ob okužbi s HIV, iatrogeno zaradi zdravila za hujšanje fenfluramina in njemu podobnih substanc in pri novorojencih. Podobne spremembe kot pri pljučni arterijski hipertenziji nastanejo tudi pri pljuč-

ni hipertenziji zaradi pljučnih bolezni, povezanih s hipokse-mijo, in pri kroničnih pljučnih embolizmih s prizadetostjo distalnih pljučnih arterij (2). Mehanizmi nastanka pljučne arterijske hipertenzije še niso povsem razjasnjeni. Domneva se, da je endotelijska disfunkcija eden izmed pomembnih mehanizmov.

## Pomen endotelijske disfunkcije za nastanek pljučne hipertenzije

Endotelij pljučnih žil predstavlja strukturno mejo, ki preprečuje prosto prehajanje krvnih celic in številnih snovi iz krvi v pljučni intersticij in obratno. Vendar žilni endotelij ne predstavlja le strukturne meje. S sintetiziranjem in sproščanjem številnih vazovaktivnih snovi je glavni regulator žilnega tonusa, pomembno sodeluje tudi pri procesih preoblikovanja žilne stene in pri vzdrževanju občutljivega ravnovesja med koagulacijskim in fibrinolitičnim sistemom v pljučni cirkulaciji (3). Kadar pride zaradi poškodbe, čezmerne aktivacije ali nekontroliranega razraščanja endotelija do neravnovesja v nastajanju in sproščanju vazovaktivnih mediatorjev, govorimo o endotelijski disfunkciji (4). Že dolgo je znano, da je endotelijska disfunkcija začetna okvara v procesu ateroskleroze, ki je obenem kazalnik prisotnosti in obsega ateroskleroze ter napovednik zapletov. Pri drugih žilno pogojenih bolezenskih procesih je endotelijska disfunkcija manj raziskana (4). Njen pomen za nastanek pljučne hipertenzije se intenzivno preučuje šele zadnja leta. Zdi se, da ima endotelijska disfunkcija eno izmed ključnih vlog pri nastanku pljučne hipertenzije.

Dejavniki, ki vplivajo na nastanek endotelijske disfunkcije pri pljučni hipertenziji, so si različni glede na tip pljučne hipertenzije in pri vseh tipih pljučne hipertenzije še niso dokončno znani. Na eni strani lahko pride do endotelijske disfunkcije zaradi mutacije v genih, ki uravnavajo proliferacijo in apoptozo endotelijskih celic, na drugi strani lahko pride do nje zaradi lokalnih ali sistemskih dejavnikov, kot so hipoksemija, povečane strižne sile, vnetni citokini in različna antiendotelijska protitelesa. Nedavno je bila pri primarni pljučni hipertenziji odkrita mutacija v genu za receptor 2 kostnega morfogenetskega proteina (bone morphogenetic protein 2 - BMPR2), ki verjetno uravnava apoptozo endotelijskih celic (5). Postavljena je hipoteza, da pri bolnikih s primarno pljučno hipertenzijo pride do razrasti genetsko spremenjenih, na apoptozo odpornih endotelijskih celic, ki nadomestijo zdrave endotelijske celice. Kaj sproži te procese, zaenkrat še ni znano, saj vsi posamezniki, ki imajo mutacijo gena za BMPR2, ne dobijo primarne pljučne hipertenzije.

Endotelijska disfunkcija privede do neravnovesja med od endotelija odvisnimi vazodilatorskimi dejavniki (endothelial derived relaxing factors - EDRF), kot so prostaciklini, dušikov oksid ter od endotelija odvisen hiperpolarizirajoči dejavnik in vazokonstriktornimi dejavniki (endothelial derived constricting factors - EDCF), kot sta endotelin-1 in tromboksan. Neravnovesje vodi v povečan žilni tonus in posledičen spazem žil (3, 6). EDRF in EDCF pa ne vplivajo samo na tonus žil. Sposobni so spodbuditi ali zavreti migracijo in proliferacijo gladkih mišičnih stene, kakor tudi vplivati na občutljivo ravnovesje v koagulacijskem in fibrinolitičnem sistemu krvi. S tem neravnovesje med EDRF in EDCF vpliva na preoblikovanje žilne stene in na nastajanje tromboz *in-situ*. Nadalje se preoblikovanje žilne stene spodbudi neposredno zaradi spremenjene prepustnosti ob disfunkciji endotelija. Skozi disfunkcionalen endotelij namreč vdrejo v subendotelij komponente krvi, za katere je endotelij sicer neprehoden in aktivirajo rast gladkih mišičnih celic in ekstracelularnega matriksa (3, 6). Tudi tromboze *in-situ* nastanejo ne le zaradi sprememb v koagulacijskem in fibrinolitičnem sistemu krvi, povzročenih z neravnovesjem med EDRF in EDCF, ampak tudi zaradi spre-

memb, povzročenih neposredno zaradi endotelijske disfunkcije. Neposredno zaradi disfunkcije endotelija pride namreč do izpostavitve tkivnega faktorja, adhezije in aktivacije trombocitov, aktivacije trombina, zaviranja sistema trombomodulin - trombin - protein C - protein S in povečanega sproščanja inhibitorja tkivnega aktivatorja plazminogena (7).

Vsi trije procesi (povečan žilni tonus, preoblikovanje žilne stene in *in-situ* tromboze), ki jih endotelijska disfunkcija ne samo sproži, ampak tudi ojači, so ključni za nastanek in napredovanje primarne, kot tudi sekundarne pljučne arterijske hipertenzije. Glavno vlogo pri tem igrajo mediatorji, ki se sproščajo zaradi disfunkcije endotelija.

## Mediatorji, ki vplivajo na endotelijsko disfunkcijo pri pljučni arterijski hipertenziji

### Prostaciklin

Prostaciklin (prostaglandin I<sub>2</sub> - PGI<sub>2</sub>) nastane v endotelijskih celicah iz arahidonske kisline zaradi delovanja encima ciklo-oksigenaze (8). Ima zelo kratko razpolovno dobo in v gladkih mišicah žil spodbuja relaksacijo zaradi aktivacije cikličnega adenzin-monofosfata (c-AMP) (8, 9). Je eden izmed glavnih vazodilatorjev tako v pljučnem kot v sistemskem krvotoku. Poleg vazodilatornega ima antiproliferativni, antiagregacijski in antitrombotični učinek (9).

V eksperimentalnih živalskih modelih so dokazali, da pri pljučni hipertenziji, ki jo povzroči hipobarična hipoksemija, endotelijske celice pljučnih arterij sintetizirajo manj PGI<sub>2</sub> tako v bazalnih pogojih kot po stimulaciji (10). Tudi pri bolnikih s pljučno hipertenzijo, pa naj bo le-ta primarna ali sekundarna, sta dokazano znižani bazalna raven PGI<sub>2</sub> in sinteza PGI<sub>2</sub> sprožena z različnimi stimulusi (11, 12). Inhalacija prostaciklinov pomembno zmanjša hipoksično vazokonstrikcijo (13). Poleg tega prostaciklini zavrejo preoblikovanje žilne stene in agregacijo trombocitov (14). Zmanjšana sinteza PGI<sub>2</sub> zaradi endotelijske disfunkcije igra pomembno vlogo pri nastanku tako primarne kot sekundarne pljučne arterijske hipertenzije. Kateri dejavniki poleg hipoksije in povečanih strižnih sil privedejo do zmanjšane sinteze in sproščanja PGI<sub>2</sub> iz endotelijskih celic, še ni dokončno znano.

### Dušikov oksid

Dušikov oksid sintetizirajo endotelijske celice iz prekursorja L-arginina. Sproščen iz endotelijskih celic prosto prehaja v gladke mišice žilne stene in tu aktivira prehod gvanozin-trifosfata (GTP) v ciklični gvanozin-monofosfat (cGMP) (15, 16). Skupaj s prostaciklinom je eden izmed najpomembnejših vazodilatorjev v celotnem krvotoku. Poleg vazorelaksacijskega ima dušikov oksid podobno kot prostaciklin še antimitogeni, antitrombotični in antitrombotični učinek (17, 18).

Dušikov oksid je v pljučnem žilju pomemben vazodilator in igra pomembno vlogo pri uravnavanju žilnega tonusa. Encim, ki sodeluje pri sintezi dušikovega oksida (NO sintaza), so nedvomno dokazali v pljučih fetusa, novorojenca in odraslega človeka (19). V živalskih poskusih so že dokazali, da je zmanjšana aktivnost dušikovega oksida tesno povezana s povečanim žilnim tonusom, procesi preoblikovanja žilne stene in nastankom pljučne hipertenzije (20, 21). Tudi pri bolnikih s primarno in sekundarno pljučno hipertenzijo so že dokazali zmanjšano aktivnost dušikovega oksida (22, 23). Njegova aktivnost je zmanjšana zaradi zmanjšane ekspresije NO sintaze (24). Dokazano je, da je aktivnost NO sintaze zmanjšana zaradi disfunkcije endotelijskih celic zaradi hipoksemije, delovanja povečanih strižnih sil in zmanjšane vpliva različnih vazodilatorjev na endotelijske celice (15, 16, 20).

## Od endotelija odvisni hiperpolarizirajoči faktor

Od endotelija odvisna relaksacija gladkih mišic žil se ne da razložiti samo s sproščanjem dušikovega oksida in prostaciklinov. Doslej še neidentificirani dejavnik, ki so ga raziskovalci poimenovali od endotelija odvisen hiperpolarizirajoči faktor, naj bi povzročil sproščanje gladkih mišic žil z odprtjem različnih kalijevih kanalov (25, 26). Predpostavlja se, da je od endotelija odvisen hiperpolarizirajoči faktor metabolit arahidonske kisline ali epoksiekozastearoične kisline (27). Kakšen pomen ima od endotelija odvisni hiperpolarizirajoči faktor pri nastanku pljučne hipertenzije, še ni jasno (28).

## Endotelin

Endotelin (ET) je peptid, ki ga sintetizirajo endoteljske celice (29). Je najmočnejši, doslej znani vazokonstriktor. Deluje na endoteljske celice in gladke mišice žilne stene, poleg vazokonstriktornega ima tudi mitogeni in protrombotični učinek. Od treh izoform endotelina (ET-1, ET-2 in ET-3) je ET-1 najpomembnejši in najbolj učinkovit (30). Lastnosti ET-1 so kompleksne in odvisne od lokalizacije v krvotoku. Deluje prek dveh receptorjev za endotelin ET-A in ET-B, ki sta prav tako različno razporejena na različnih lokalizacijah v krvotoku. Receptor ET-A je lokaliziran izključno na gladkih mišicah žilne stene, receptor ET-B pa je lociran tako na endoteljskih celicah (podtip ET-B1) kot na gladkih mišicah žilne stene (podtip ET-B2) (31, 32). Aktivacija receptorjev ET-A povzroči vazokonstrikcijo in sproži proces preoblikovanja žilne stene s spodbujanjem razrasta gladkih mišic in fibroblastov (33). Delovanje endotelina prek receptorjev ET-B je dvojno, medtem ko aktivacija podtipa ET-B1 povzroči od endotelija odvisno relaksacijo gladkih mišic žilne stene, aktivacija podtipa ET-B2 povzroči od gladkih mišic žilne stene odvisno vazokonstrikcijo (34).

Receptorji ET-1 in ET so bili dokazani v človeških pljučih (35, 36). Receptorji ET-A so lokalizirani na rezistenčnih in na prevodnih pljučnih arterijah (36). V pljučih tako ET-1 prek aktivacije receptorjev ET-A povzroči spazem, proliferacijo gladkih mišic in sproži tudi nadaljnje procese preoblikovanja pljučnih arterij (37). Razporeditev in relativno razmerje med receptorji ET-B1 in ET-B2 v človeških pljučih še ni znano. Vsi dejavniki, ki povečajo nastajanje ET-1 in uravnavajo sintezo in ekspresijo receptorjev ET, prav tako še niso znani, verjetno pa je pomemben dejavnik hipoksemija. Na živalskih modelih je bilo namreč nedvomno dokazano, da hipoksemija poveča sintezo ET-1 in receptorjev ET-A v pljučih (38, 39). Zvečane koncentracije ET-1 so povezane s številnimi pljučnimi boleznimi, med njimi tudi s primarno in sekundarno pljučno arterijsko hipertenzijo (40).

## Tromboksan

Tromboksan je tako kot PGI<sub>2</sub> metabolit ciklooksigenaze, sintetizirajo ga predvsem trombociti, vendar tudi endoteljske celice. Deluje ravno nasprotno kot PGI<sub>2</sub>, to je: vazokonstriktorno, proliferativno in protrombogeno (41). Pri bolnikih s pljučno hipertenzijo so ugotovili povečano izločanje metabolitov tromboksana in zmanjšano izločanje metabolitov PGI<sub>2</sub> v urin (11). Tromboksan ima sam ali v povezavi z zmanjšano ravnino PGI<sub>2</sub> verjetno določeno vlogo pri nastanku pljučne hipertenzije.

## Endoteljska disfunkcija kot prijemališče novih zdravil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije

Spoznanja o pomenu endoteljske disfunkcije v etiopatogenezi pljučne arterijske hipertenzije so privedla do novega pri-

stopa k njenemu zdravljenju (42). Poleg klasičnega zdravljenja s kalcijevimi antagonisti, oralnimi antikoagulanti in zdravljenja desnostranskega srčnega popuščanja z diuretiki, digoksinom in dodajanjem kisika vdihanemu zraku pri bolnikih z že napredovalo obliko pljučne hipertenzije so v zadnjih letih v številnih kliničnih raziskavah preizkusili več zdravil, ki omilijo endoteljsko disfunkcijo v pljučnem ožilju. Učinkovitost tovrstnega zdravljenja je odvisna predvsem od treh dejavnikov: stopnje endoteljske disfunkcije, reverzibilnosti pljučne hipertenzije (ki je različna pri različnih oblikah pljučne hipertenzije in pri posameznih bolnikih) in individualnega odgovora bolnika na zdravljenje, ki še ni dovolj dobro proučeno. Zaenkrat so se zdravila, ki vplivajo na endoteljsko disfunkcijo, izkazala za učinkovita pri bolnikih s primarno arterijsko pljučno hipertenzijo, od sekundarnih pljučnih arterijskih hipertenzija pa pri bolnikih s sistemskimi boleznimi veziva, predvsem pri sistemski sklerozi in sindromu CREST, ter pri bolnikih s kroničnimi distalnimi pljučnimi trombembolizmi, ki nimajo centralne prizadetosti pljučnih arterij.

## Prostaciklin in njegovi analogi

Od vazodilatatorjev je bil najprej preizkušen intravenski epoprostenol. Epoprostenol je identičen naravnemu prostaciklinu, imenovanem PGI<sub>2</sub>. Pri bolnikih s hudo primarno pljučno hipertenzijo, ki so bili v funkcijskem razredu III/IV po NYHA klasifikaciji, je učinkovito izboljšal kakovost življenja in zmanjšal mortaliteto (43–46). Zato ga je FDA uvrstila med zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje primarne pljučne hipertenzije pri bolnikih v III. ali IV. funkcijskem razredu po NYHA klasifikaciji. Enako učinkovito kot zdravljenje z epoprostenolom je tudi intravensko zdravljenje s stabilnejšim analogom prostaciklina iloprostom (45). Ker je kontinuirna intravenska aplikacija povezana s številnimi zapleti in slabim prenašanjem, so se v zadnjih letih uveljavili alternativni načini zdravljenja. Analogi prostaciklina se lahko dajejo subkutano (treprostinil), peroralno (beraprost) ali v obliki inhalacij (iloprost) (47–49). V randomizirani placebo-kontrolirani študiji se je inhalacijski iloprost izkazal za učinkovitega pri bolnikih s primarno pljučno hipertenzijo in sekundarno pljučno hipertenzijo zaradi sistemskih boleznih veziva ali neoperabilnih kroničnih pljučnih trombembolizmov, ki so bili v funkcijskem razredu III ali IV po NYHA klasifikaciji. V primerjavi s placebom se je v zdravljeni skupini bolnikov pomembno zmanjšal pljučni arterijski tlak, bolniki so se klinično izboljšali (v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, se je podaljšala prehojena razdalja pri 6-minutnem testu hoje, izboljšal se je indeks dispneje, značilno več bolnikov je prestopilo v nižji funkcijski razred po NYHA klasifikaciji, izboljšala se je kakovost življenja), podaljšalo se je tudi preživetje (49).

## Dušikov oksid in podobna zdravila

Za učinkovitega se pri zdravljenju pljučne arterijske hipertenzije izkazuje sildenafil, ki selektivno inhibira specifično fosfodiesterazo tip-5 (encim, ki razgrajuje c-GMP) in tako deluje z zviševanjem c-GMP v gladkih mišicah žil podobno kot dušikov oksid, kakor tudi inhalacijski dušikov oksid sam in intravensko ali peroralno dodajanje prekursorja dušikovega oksida L-arginina (50–52).

## Inhibitorji endotelinskih receptorjev

Doslej je bil v dveh randomiziranih placebo-kontroliranih raziskavah preizkušen nespecifični inhibitor endotelinskih receptorjev (ET-A in ET-B) bosentan pri bolnikih s primarno arterijsko pljučno hipertenzijo ali sekundarno pljučno arterijsko hipertenzijo, pridruženo sistemskim boleznim veziva (53, 54). V obeh raziskavah so se bolniki klinično izboljšali (v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, se je podaljšala prehojena

razdalja pri 6-minutnem testu hoje, izboljšal se je indeks dispenje, značilno več bolnikov je prestopilo v nižji funkcijski razred po NYHA klasifikaciji), podaljšal se je čas do kliničnega poslabšanja, v opazovanem obdobju pa ni bilo razlik v preživetju. V teku je preizkušanje specifičnega inhibitorja receptorja ET-A sitaxantena, rezultati raziskave na bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo bodo kmalu na razpolago.

### Inhibitorji tromboksana

Terbogrel je antagonist receptorjev za tromboksan in inhibitor sintetaze za tromboksan. Študija, v kateri so ga preizkušali pri bolnikih s primarno pljučno hipertenzijo, je bila predčasno prekinjena zaradi premajhne klinične učinkovitosti in pogostih stranskih učinkov (55).

### Zaključki

Bazične in klinične raziskave o pomenu disfunkcije endotelija pljučnih arterij so prispevale k pomembnemu napredku v poznavanju mehanizmov nastanka pljučne arterijske hipertenzije in odprle nove terapevtske možnosti za njeno zdravljenje. V prihodnjih letih pričakujemo nove raziskave, ki bodo odgovorile, katera izmed novih zdravil ali morebitne kombinacije med njimi so za zdravljenje določenih oblik pljučne arterijske hipertenzije najbolj učinkovita. Ob odpovedi klasičnega zdravljenja pljučne arterijske hipertenzije se lahko odločimo za uvedbo enega od novih zdravil. Odločitev o zdravljenju mora temeljiti na skrbni oceni kliničnega stanja posameznega bolnika (predvsem podobnosti bolnika z bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje v kliničnih študijah učinkovito), oceni (morebitnih) koristi od zdravljenja in ceni zdravljenja. Na našem tržišču sta trenutno dostopna analog prostaciklina ilomedin, ki se ga da uporabljati v intravenski obliki ali v obliki inhalacij, in sildenafil, ki je v tabletah. Ker številni bolniki s pljučno arterijsko hipertenzijo niso odzivni na nobe-no izmed novih oblik zdravljenja, je tudi področje raziskav o drugih mehanizmih in zdravilih zaenkrat še široko odprto. Dejavniki, ki vplivajo na odzivnost na zdravljenje, prav tako še niso dovolj dobro proučeni. V naslednjih letih pričakujemo vsaj delne odgovore na omenjena vprašanja. Hkrati pa pričakujemo proučevanje učinkovitosti zdravil, ki vplivajo na endotelijsko disfunkcijo, tudi pri zdravljenju drugih oblik pljučne hipertenzije.

### Literatura

- Meyerick B. The pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 393-404.
- Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 385-91.
- Veysier-Belot C, Cacoub P. Role of endothelial and smooth muscle cells in the physiology and treatment management of pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 274-82.
- Rubany GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: Suppl 4: S1-S14.
- Deng Z, Morse JH, Slager SL et al. Familial primary pulmonary hypertension gene (PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-44.
- Tuder RM, Cool CD, Y M, Taraseviciene-Stewart L. The pathobiology of pulmonary hypertension: Endothelium. *Clin Chest Med* 2001; 22: 405-18.
- Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G, Simonneau G. The pathobiology of pulmonary hypertension: The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451-9.
- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin in cyclooxygenase(COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 96: 272-7.
- Kerins DM, Murray R, FitzGerald GA. Prostacyclin and prostaglandin E1: molecular mechanisms and therapeutic utility. *Prog Hemostasis Thromb* 1991; 10: 307-37.
- Badesh DB, Orton EC, Yapp LM et al. Decreased arterial wall prostaglandin production in neonatal calves with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989; 1: 489-98.
- Christman BW, McPreshon CD, Newman JH et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacycline metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 70-5.
- Tuder RM, Cool CD, Geraci ME et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Crit Care Med* 1999; 159: 1925-36.
- Max M, Roissant R. Inhaled prostacyclin in the treatment of pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr* 1999; 158: Suppl 1: S23-6.
- Fridman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997; 96: 2782-4.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-42.
- Ignarro LJ, Buga GM, Woods KS et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 84: 9265-9.
- Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987; 2: 1057-8.
- Rudic RD, Shesely EG, Meada N et al. Direct evidence of importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. *J Clin Invest* 1998; 101: 731-6.
- Shaul PW. Nitric oxide in the developing lung. *Adv Pediatr* 1995; 42: 367-414.
- Fike CD, Kaplowitz MR, Thomas J et al. Chronic hypoxia decreases nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase in newborn pig lungs. *Am J Physiol* 1998; 274: L517-26.
- Johns RA, Linden JM, Peach MJ. Endothelium-dependent relaxation and cyclic GMP accumulation in rabbit pulmonary artery are selectively impaired by moderate hypoxia. *Circ Res* 1989; 65: 1508-15.
- Giad A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lung of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-21.
- Cella G, Belloto F, Tona F et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1226-30.
- McQuillan LP, Leung GK, Marsden PA et al. Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Am J Physiol* 1994; 267: H1921-7.
- Taylor SG, Weston AH. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: a new endogenous inhibitor from vascular endothelium. *Trend Pharmacol Sci* 1988; 9: 72-4.
- Triggle CR, Dong H, Waldron GJ et al. Endothelium derived hyperpolarizing factor(s): species and tissue heterogeneity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 176-9.
- Campbell WB, Gebremedhin D, Pratt PF et al. Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Circ Res* 1996; 78: 415-23.
- Ward JP, Aaronson PI. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction: can anyone be right? *Respir Physiol* 1999; 115: 261-71.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
- Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens* 1998; 166: 1081-98.
- Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa H et al. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide selective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 1990; 348: 732-5.
- McEwan PE, Valdenaire O, Sutherland L et al. A non-radioactive method for localisation of endothelin receptor mRNA in situ. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: Suppl 1: S443-6.
- La M, Reid JJ. Endothelin-1 and regulation of vascular tone. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22: 315-23.
- Shetty SS, Toshikazu O, Webb RL et al. Functional distinct endothelin B receptors in vascular endothelium and smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191: 459-64.
- Giad A, Polak JM, Gaitone V et al. Distribution of endothelin-like immunoreactivity and mRNA in the developing and adult human lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4: 50-8.
- Goldie RG. Endothelin receptor subtype: distribution and function in the lung. *Pulm Pharmacol Ther* 1998; 11: 89-95.
- Raffestin B, Andot S, Eddahibi S et al. Pulmonary vascular response to endothelin in rats. *J Appl Physiol* 1991; 70: 567-74.
- Sun SD, Gladson C, Chen YF et al. Chronic hypoxia increases the number of endothelin-1 and endothelin-A receptor positive vascular and alveolar cells in rat lung. *Circulation* 1994; 90: 1-152.
- Li H, Elton TS, Chen YF et al. Increased endothelin receptor gene expression in hypoxic rat lung. *Am J Physiol* 1994; 266: L553-60.
- Fagan KA, McMurtry IF, Rodman DM. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respir Res* 2001; 2: 90-101.
- Vapatalo H, Mervaala E. Clinically important factors influencing endothelial function. *Med Sci Monit* 2001; 7: 1075-85.
- Higenbottan TW, Laude EA. Endothelial dysfunction providing the basis for the treatment of pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: S72-9.
- Rubin LJ, Mendoza J, Hood M et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-91.

44. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin (see comments). *Ann Intern Med* 1994; 121: 409-15.
  45. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80: 151-5.
  46. Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T et al. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 343-9.
  47. 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: 800-4.
  48. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-502.
  49. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
  50. Michelakis E, Tymchak W, Lien D et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105: 2398-403.
  51. Ghofrani HA, Wiedman R, Rose F et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895-90.
  52. Nagaya N, Uematsu M, Oya H et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 887-91.
  53. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 119-23.
  54. Rubin LJ, Badesh DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
  55. Langleben D, Christman BW, Barst RJ et al. Effects of the thromboxane synthetase inhibitor and receptor antagonist terbutaline in patients with primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2002; 143: E4.
-