

Tętnicze nadciśnienie płucne w praktyce reumatologa: podstępny początek – poważne konsekwencje. Znaczenie wczesnego rozpoznania

Pulmonary arterial hypertension in rheumatological practice: insidious beginning – severe consequences. The importance of early detection

Ewa Więsik-Szewczyk, Marzena Olesińska

Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Słowa kluczowe: tętnicze nadciśnienie płucne, twardzina układowa, diagnostyka, badanie przesiewowe, echokardiografia.

Key words: pulmonary arterial hypertension, systemic sclerosis, screening, echocardiography.

Streszczenie

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) to przewlekłe postępująca choroba, która jest główną przyczyną zgonów w przebiegu twardziny układowej. W innych układowych chorobach tkanki łącznej TNP występuje rzadziej. W ostatnim dziesięcioleciu daje się zauważyć postęp w rozumieniu patogenezы tętniczego nadciśnienia płucnego, który zaowocował wprowadzeniem nowych leków. Warunkiem skutecznej terapii jest wczesne ustalenie rozpoznania. W artykule omówiono strategię wykrywania TNP u chorych na twardzinę układową. Optymalne narzędzia badań przesiewowych wciąż nie są określone. Zaleca się coroczną echokardiografię dopplerowską. Ważnym krokiem jest diagnostyka różnicowa przyczyn nadciśnienia płucnego, które mogą wynikać także z uszkodzenia lewej komory serca, choroby śródmiąższowej płuc, zmian zatorowo-zakrzepowych czy zapalenia mięśnia sercowego. Wciąż wymagają określenia, szczególnie w grupie chorych z łagodnym nadciśnieniem płucnym, optymalne progi wartości nieprawidłowych w badaniu echokardiograficznym. Echokardiografia wiąże się z ryzykiem wyników zarówno fałszywie dodatnich, jak i fałszywie ujemnych. We wszystkich przypadkach, w których podejrzenie TNP okazuje się uzasadnione, konieczne jest potwierdzenie rozpoznania za pomocą cewnikowania serca.

Summary

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a chronic, progressive disease leading to death. It is important in rheumatological practice as a leading cause of mortality in systemic sclerosis. PAH can be a complication of other connective tissue diseases. During the last decade there has been substantial progress in understanding of PAH pathogenesis, leading to the introduction of new therapies. However, the response to modern therapies in scleroderma-related PAH seems to be less promising compared to other forms of PAH. One of the reasons may be diagnosis delay. In this context introduction of effective screening procedures seems to be crucial. Nowadays, yearly echocardiography is recommended in all patients with systemic sclerosis and symptomatic patients with other connective tissue diseases (CTD). Investigations to optimize the screening algorithm with new echocardiographic techniques and use of biomarkers (NT-proBNP) are under way. The suspicion of PAH has to be confirmed by right heart catheterization. The review discusses current strategy to diagnose and assess CTD-related PAH in everyday practice.

Wstęp

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) to najgroźniejsze powikłanie twardziny układowej, negatywnie wpływają-

ce na rokowanie. Przebieg TNP związanego z twardziną układową jest niekorzystny, skraca okres życia, stąd potrzeba jak najwcześniejszego potwierdzenia rozpozna-

Adres do korespondencji:

dr med. Ewa Więsik-Szewczyk, Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 57 26, faks +48 22 646 78 94, e-mail: ewa.w.szewczyk@gmail.com

Praca wpłynęła: 15.09.2010 r.

nia i szybkiego wdrożenia adekwatnego leczenia. Celem poniższego przeglądu jest przedstawienie objawów klinicznych TNP, metod diagnostyki i oceny, ze szczególnym uwzględnieniem ich przydatności jako narzędzi aktywnego wyodrębnienia chorych zagrożonych rozwojem tego powikłania. Artykuł jest skierowany przede wszystkim do lekarzy reumatologów, którzy opiekują się chorymi z układowymi chorobami tkanki łącznej. W grupie 4623 chorych z TNP pochodzących z 17 krajów Europy, u 22% ($n = 1017$), czyli u co 4. chorego, TNP związane było z twardziną układową, w 5% ($n = 221$) z inną układową chorobą tkanki łącznej (toczkiem rumieniowatym układowym lub mieszaną chorobą tkanki łącznej) [1]. Wynika stąd, że z pacjentem z TNP może zetknąć się każdy z praktykujących reumatologów.

Definicja tętniczego nadciśnienia płucnego

Nadciśnienie płucne, niezależnie od jego mechanizmu, definiuje się jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mm Hg w spoczynku, oznaczone podczas cewnikowania prawej części serca. Termin „tętnicze nadciśnienie płucne” (TNP) odnosi się do sytuacji hemodynamicznej, w której za wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej odpowiada zwiększony opór naczyń przedwłośniczkowych. W związku z tym ciśnienie w żyłach płucnych mierzone za pomocą ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (*pulmonary capillary wedge pressure* – PCWP) jest prawidłowe (≤ 15 mm Hg).

Uproszczona w 2008 r. na konferencji w Dana Point definicja nie zawiera kryterium podwyższonego średniego ciśnienia w tętnicy płucnej > 30 mm Hg podczas wysiłku oraz wartości oporu płucnego ≥ 2 lub 3 jednostki Wooda [2].

Należy podkreślić, że cewnikowanie serca to dotychczas jedyna metoda umożliwiająca scharakteryzowanie profilu hemodynamicznego nadciśnienia płucnego, kluczowa w doborze właściwego postępowania terapeutycznego. Jest jednak badaniem inwazyjnym, do którego kwalifikowane są osoby z grupy wysokiego ryzyka; po przeprowadzeniu badań przesiewowych w kierunku wczesnych objawów nadciśnienia płucnego [3]. Do grupy ryzyka z pewnością należą chorzy na układowe choroby tkanki łącznej, szczególnie na twardzinę układową.

Przebieg i rokowanie

Przebieg naturalny idiopatycznego TNP został poznany na podstawie rejestrów Narodowego Instytutu Zdrowia z lat 1981–1985, w którym obserwacją objęto 194 chorych z 32 ośrodków w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej [4]. Średni szacowany czas przeżycia w obserwowanej grupie wynosił 2,8 roku, z odsetkiem przeżyć 1-, 2-, 3-letnich wynoszącym odpowiednio 68%,

48% oraz 34%. Badania w grupie chorych z TNP współistniejącym z twardziną układową sugerują, że w takim przypadku rokowanie jest gorsze niż w idiopatycznym TNP, z szacowanym ryzykiem szans zgonu 2,32–2,9 [5, 6]. W 1996 r. Stupi i wsp. odsetek przeżyć 2-letnich w TNP współistniejącym z ograniczoną postacią twardziny układowej (dawniej zespół CREST) ocenili na 40% [7]. Analiza *post-hoc* badań klinicznych z randomizacją z udziałem chorych z TNP wykazała, że pacjenci z TNP związanym z twardziną układową reagują na leczenie gorzej niż chorzy z idiopatycznym TNP [8]. W 2009 r. opublikowano dane pochodzące z wieloośrodkowego trzyletniego prospektywnego badania obserwacyjnego, przeprowadzonego we Francji, którego celem była ocena przeżycia, czynników ryzyka oraz przyczyn zgonu u chorych na twardzinę układową. W badaniu uczestniczyło 546 chorych, odsetek przeżyć w 3. roku obserwacji wynosił 91%, ale w podgrupie chorych z TNP współistniejącym w czasie zakwalifikowania do badania tylko 56%. W analizie wieloczynnikowej TNP było najistotniejszym wskaźnikiem prognostycznym zgonu. Iloraz szans (HR) wynosił 7,246, a 95-procentowy przedział ufności (CI) 4–13,158 [9]. Ponadto wykazano, że u nieleczonych chorych z TNP współistniejącym z twardziną układową już w II klasie czynnościowej rokowanie jest poważne [10].

W ciągu ostatnich 10 lat nastąpił postęp w leczeniu farmakologicznym TNP. Dostępne są 4 klasy leków, które są również zalecane u chorych z TNP współistniejącym z twardziną układową [11]. Ich stosowanie jest postępowaniem objawowym, narządowo-swoistym i nie pozwala na wyleczenie ani twardziny układowej, ani TNP, łagodzi jednak objawy kliniczne, poprawia jakość życia chorych i przede wszystkim wydłuża czas przeżycia. W 2009 r. Galie i wsp. opublikowali wyniki metaanalizy obejmującej 23 badania kliniczne z randomizacją, w których uczestniczyli chorzy na TNP. Choć średni czas obserwacji był krótki (14 tygodni), zmniejszenie śmiertelności w grupie otrzymującej aktywne leczenie oszacowano na 40%, bez względu na stosowany lek [12].

Dlaczego tętnicze nadciśnienie płucne powinno się diagnozować wcześniej?

Dane uzyskane na podstawie historycznych i współczesnych badań obserwacyjnych oraz wyniki z badań klinicznych pozwalają na wyodrębnienie czynników wpływających na rokowanie i odpowiedź na leczenie. Należą do nich parametry: hemodynamiczne (średni opór płucny, niska frakcja wyrzutowa), echokardiograficzne (obecność płynu w worku osierdziowym, wskaźnik Tei, amplituda ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej – TAPSE), czynnościowe (dystans osiągnięty w 6-minutowym teście marszu) oraz klasa czynnościowa (tab. I) [13].

Tabela I. Klasyfikacja czynnościowa chorych z nadciśnieniem płucnym wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)
Table I. The World Health Organization (WHO) classification of functional status of patients with pulmonary hypertension

Klasa czynnościowa	Opis
I	bez ograniczenia sprawności fizycznej: zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje zwiększonej duszności lub zmęczenia, ból w klatce piersiowej czy stanu przedomdleniowego
II	niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej: bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykły wysiłek fizyczny powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej albo stan przedomdleniowy
III	znaczne ograniczenie wysiłku fizycznego: bez dolegliwości w spoczynku, ale mniejszy niż zwykły wysiłek fizyczny powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy
IV	niemożność wykonywania wysiłku bez wystąpienia dolegliwości: duszność i zmęczenie występują w spoczynku, narastają w czasie każdego wysiłku fizycznego; w spoczynku mogą być obecne objawy niewydolności komory prawej

W pracy opublikowanej przez Condliffa i wsp. wykazano, że czas przeżycia korelował negatywnie z klasą czynnościową w chwili ustalenia rozpoznania [14]. W badaniach z randomizacją wykazano, że bosentan – antagonistą endoteliny – jest skuteczny już u chorych z klasą czynnościową II [15]. Niestety, w obecnej chwili rozpoznanie TNP u chorych z twardziną układową jest ustalane wówczas, gdy chorzy kwalifikują się do III lub IV klasy czynnościowej, co niekorzystnie determinuje potencjalną odpowiedź na leczenie [16]. W opinii ekspertów rozpoznanie TNP jest ustalane u chorych na twardzinę układową później niż u chorych z idiopatycznym TNP [17]. W związku z tym, aby zoptymalizować potencjalne korzyści leczenia, powinno się aktywnie wykrywać chorych z wczesnymi objawami TNP. Wydaje się, że taka postawa może w przyszłości poprawić wyniki leczenia w tej grupie chorych. U osób z twardziną układową należy wykonywać coroczne echokardiograficzne badania przesiewowe, a u chorych z innymi układowymi chorobami tkanki łącznej – w przypadku wystąpienia objawów klinicznych [18].

Diagnostyka

Objawy kliniczne

We wczesnym okresie choroby, mimo obecnych zmian hemodynamicznych, u chorych mogą nie występować żadne objawy. Zgłaszane przez chorych z TNP skargi wynikają z zaburzeń wymiany gazowej i ograni-

czenia frakcji wyrzutowej, ale nie są swoiste dla tej choroby. Są to najczęściej duszność wysiłkowa (objaw, który wystąpił u 60% chorych z grupy NIH), zmęczenie oraz osłabienie. Wraz z postępem choroby pojawiają się dławicowe bóle w klatce piersiowej, omdlenia i stany przedomdleniowe, zgłaszane przez prawie połowę chorych. W zaawansowanej chorobie stwierdza się cechy niewydolności prawej komory i postępujące wyniszczenie [19].

W badaniu przedmiotowym słyszalna jest wzmocniona akcentacja drugiego tonu serca nad tętnicą płucną, wczesny klik skurczowy, śródskurczowy szmer wyrzutowy oraz wyczuwalne jest unoszenie okolicy przedsercowej. W fazie zaawansowanej ciężkiego nadciśnienia płucnego lub niewydolności prawej komory słyszalny jest szmer holosystoliczny nad zastawką płucną, który nasila się w czasie wdechu, widoczne wzmocnienie fali „v” tętna żylnego, dodatni objaw wątrobowo-szyjny, zaznaczone poszerzenie żył szyjnych. Występują powiększenie wątroby, obrzęki obwodowe, wodobrzusze oraz skłonność do hipotonii.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej

Nieprawidłowości widoczne w badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej są wyrazem zaawansowanych zmian i również są nieswoiste – występują w nadciśnieniu płucnym niezależnie od jego przyczyny. Mogą być widoczne wyraźnie poszerzone tętnice płucne, powiększenie prawej komory oraz zaznaczone obwodowe naczynia płucne.

Badanie elektrokardiograficzne

W wyniku powstania TNP dochodzi do przeciążenia prawej komory serca. Konsekwencją są nieprawidłowości w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), które mogą być sygnałem istotnych zmian hemodynamicznych. Cechy przerostu prawej komory i przesunięcia osi serca w prawo stwierdza się u ponad 80% chorych z idiopatycznym TNP [19]. Odchylenia, na które należy zwrócić uwagę w zapisie EKG, to: przesunięcie osi elektrycznej serca w prawo, wysokie załamki R i niskie załamki S, ze stosunkiem R/S > 1 w odprowadzeniu V1, zespół qR w odprowadzeniu V1, rSR' w odprowadzeniu V1, niskie załamki r i wysokie S ze stosunkiem r/S < 1 w odprowadzeniach V5, V6 lub zapis S₁, S₂, S₃. W odprowadzeniach V1-V2 odcinek S-T może być obniżony, a załamek T odwrócony. W odprowadzeniu II, III i aVF może być widoczny wysoki załamek P ≥ 2,5 mm.

Badanie EKG jest narzędziem tanim, powtarzalnym, łatwo dostępnym, ale mało swoistym. Niemniej jednak może być przydatne w monitorowaniu chorych, a obecność cech przerostu prawego przedsionka jest niekorzystna rokowniczo (2,8-krotny wzrost ryzyka zgonu) [20].

Echokardiografia metodą Dopplera

Dopplerowskie przezklatkowe badanie echokardiograficzne wykonane w spoczynku to metoda przesiewowa z wyboru [18, 21–25] (tab. II). Nie jest ono narzędziem

doskonałym, nie potwierdza rozpoznania TNP, do czego konieczne jest cewnikowanie serca. W praktyce w poszczególnych ośrodkach różne są parametry kwalifikujące chorych do cewnikowania serca.

Najczęściej stosowana metoda dopplerowskiej echokardiograficznej oceny nadciśnienia płucnego polega na oszacowaniu ciśnienia skurczowego w prawej komorze na podstawie pomiaru prędkości fali zwrotnej niedomykalności zastawki trójdzielnej (*tricuspid regurgitation velocity* – TRV). Cewnikowanie prawej części zaleca się u chorych z TRV > 3,4 m/s (odpowiada to wartości ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej sPAP > 50 mm Hg) oraz chorych z TRV między 2,9 a 3,4 m/s (odpowiednio sPAP między 34 a 49 mm Hg), u których występują objawy kliniczne sugerujące nadciśnienie płucne [26, 27].

Badanie echokardiograficzne pozwala na wstępną diagnostykę różnicową; wykrycie dysfunkcji skurczowej lub rozkurczowej lewej komory, wad zastawkowych i płynu w worku osierdziowym. Dzięki tej technice możliwa jest ocena ciśnienia skurczowego w prawej komorze, ocena skrócenia czasu akceleracji/przyspieszenia przepływu (AcT) < 100 ms, wzrost prędkości fali niedomykalności płucnej, poszerzenie żyły głównej dolnej ze zmniejszonym lub nieobecnym zapadaniem się podczas wdechu. Wciąż opracowywane i doskonalone są techniki nieinwazyjnej oceny oporu płucnego oraz wyodrębniane wskaźniki pozwalające ocenić rokowanie [28]. Złym czynnikiem rokowniczym jest obecność wysięku

Tabela II. Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku TNP w grupach ryzyka

Table II. Screening evaluation of patients at high risk of PAH

Źródło	Zalecenia
Brytyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (2001 r.) [21]	coroczne badanie echokardiograficzne u chorych na twardzinę układową
Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (2004 r.) [22]	coroczne echokardiograficzne badanie przesiewowe u bezobjawowych chorych (opinia ekspertów) szczegółowe badanie echokardiograficzne u chorych z objawami sugerującymi TNP
Zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia (2004 r.) [23]	okresowe echokardiograficzne badanie przesiewowe u chorych na twardzinę układową
<i>American College of Chest Physicians</i> (2007 r.) [24]	przesiewowe badanie echokardiograficzne u chorych bezobjawowych z grupy ryzyka ocena DLCO u chorych na twardzinę układową co 6–12 miesięcy
Zalecenia brytyjskich ośrodków leczenia nadciśnienia płucnego (2008 r.) [25]	coroczne badania przesiewowe echokardiograficzne i ocena DLCO u chorych z ograniczoną postacią twardziny układowej i MCTD cewnikowanie serca u wszystkich chorych z TRV > 2,8 m/s w echokardiografii lub spadkiem DLCO < 50% po wykluczeniu współistnienia choroby śródmiąższowej płuc

TNP – tętnicze nadciśnienie płucne, DLCO – pojemność dyfuzyjna dla tlenu węgla, TRV – prędkość fali niedomykalności zastawki trójdzielnej

w worku osierdziowym oraz wzrost prawokomorowego wskaźnika wydolności mięśnia sercowego (indeks Tei) (dysfunkcja prawej komory, skrócenie czasu wyrzutu, wydłużenie interwałów izoobjętościowych) [3].

W ostatnio opublikowanym przeglądzie literatury Kowal-Bielecka i wsp. podsumowali znaczenie echokardiografii jako narzędzia do oceny nadciśnienia płucnego u chorych na twardzinę układową [29]. Zaskakujące jest to, że spośród 35 badań analizowanych w przeglądzie tylko 5 spełniało kryteria WHO rozpoznania nadciśnienia płucnego. Biorąc pod uwagę opinię ekspertów oraz powszechność użycia tej metody, autorzy ocenili, że echokardiografia dopplerowska jest narzędziem realnie użytecznym. Stosowanie jej jest jednak tylko częściowo uzasadnione na podstawie korelacji pomiarów z wartościami mierzonymi podczas cewnikowania serca. Konieczne są dalsze badania, szczególnie w celu określenia przydatności echokardiografii w ocenie przebiegu nadciśnienia płucnego.

Pomiar stężenia peptydu natriuretycznego typu B

Peptyd natriuretyczny typu B (*B-type natriuretic peptide*, znany również jako mózgowy peptyd natriuretyczny *brain natriuretic peptide* – BNP) może pomóc odróżnić niewydolność serca od innych chorób, np. chorób płuc. Jest on syntetyzowany i wydzielany głównie przez komórki mięśnia komór serca. Jego obecność po raz pierwszy wykryto w mózgu świni [30]. Ludzki BNP jest syntetyzowany w postaci dłuższego prekursora (proBNP) uwalnianego z komórek w warunkach przeciążenia. W krążeniu podlega rozdzieleniu na fragment C-końcowy, biologicznie aktywny, i fragment N-końcowy, nieaktywny biologicznie (NT-proBNP). Efekt biologiczny BNP jest wywołany za pośrednictwem receptorów błonowych NPR-A i NPR-B, natomiast NPR-C pełni funkcję oczyszczającą [31]. Drugi sposób usuwania BNP to degradacja za pośrednictwem endopeptydazy komórek naczyń i kanalików nerkowych, dlatego też niewydolność nerek oraz przeciążenie objętościowe łożyska naczyniowego z przyczyn niesercowych również zwiększają stężenie BNP.

Stężenie BNP wiąże się przede wszystkim ze wskaźnikami dysfunkcji lewej komory serca. Mniej wiadomo o jego znaczeniu jako wskaźnika chorób związanych z dysfunkcją i przeciążeniem prawej komory. Wydaje się, że w idiopatycznym TNP wartości BNP korelują ze stopniem uszkodzenia prawej komory i są istotnym wskaźnikiem prognostycznym [32].

Stężenie BNP, a szczególnie NT-proBNP, może być wskaźnikiem diagnostycznym oraz prognostycznym również u chorych z TNP związanym z twardziną układową [31, 33, 34]. Ciurzyński i wsp. w grupie 51 chorych

na twardzinę układową stwierdzili, że stężenie NT-proBNP koreluje z parametrami przeciążenia prawej komory w badaniu echokardiograficznym [35].

Sugeruje się, że pomiar NT-proBNP jako badanie przesiewowe w kierunku TNP u chorych na twardzinę układową ma taką samą wartość jak echokardiografia [36, 37]. W jednym z pierwszych badań Allanore i wsp. potwierdzili, że zwiększone stężenie NT-proBNP (powyżej 90. percentyla dostosowanego do wieku i płci), mierzonego po okresie wyptukania leków naczyniorozszerzających, pozwoliło na wyodrębnienie chorych z podwyższonym skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej > 40 mm Hg z 90-procentową czułością i 90-procentową swoistością [36]. W ostatnio opublikowanym badaniu prospektywnym w grupie 101 chorych na twardzinę układową autorzy stwierdzili, że zwiększone stężenie NT-proBNP (> 97. percentyla) było istotnym czynnikiem prognostycznym rozwoju TNP potwierdzonego podczas cewnikowania prawego serca. Odpowiedni iloraz szans wynosił 9,97 (95% CI: 1,69–62,42) [38]. Autorzy badań postulują, że pomiar NT-proBNP, dzięki swojej prostocie i dostępności, powinien być metodą przesiewową i może być pomocny we wczesnym wykryciu TNP oraz wyodrębnieniu chorych, którzy wymagają seryjnych badań echokardiograficznych. Zagadnienie to pozostaje przedmiotem dalszych badań.

Badania czynnościowe

Badania czynnościowe płuc są nieodzownym elementem diagnostyki chorego z nadciśnieniem płucnym, pozwalając ocenić udział współistniejących zaburzeń obturacyjnych lub śródmiąższowej choroby płuc [19]. Izolowane obniżenie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (*diffusing capacity for carbon monoxide* – DLCO) w grupie chorych na twardzinę układową dotyczy co 4. chorego [39]. Zmniejszenie DLCO poniżej 45–55% wartości należnej może świadczyć o zwiększonym ryzyku wystąpienia TNP w przyszłości [7, 40]. Allanore i wsp. [38] w opublikowanej w 2008 r. pracy stwierdzili, że DLCO/VA < 60% było czynnikiem prognostycznym rozwoju TNP [iloraz szans: 36,66 (95% CI: 3,45–387,6)]. Dlatego zaleca się, aby badania czynnościowe płuc były wykonywane co 6–12 miesięcy u bezobjawowych chorych z potwierdzonym rozpoznaniem twardziny układowej [19].

Integralną częścią oceny chorych z TNP jest pomiar wydolności wysiłkowej. Najczęściej stosowane narzędzie to 6-minutowy test chodu (6MWT). U chorych z idiopatycznym TNP koreluje on z klasą czynnościową, parametrami hemodynamicznymi i długością życia. W badaniu Miyamoto i wsp. [41] chorzy z dystansem marszu krótszym niż 332 m żyli krócej w porównaniu z chorymi,

którzy osiągnęli wynik powyżej 332 m. W grupie chorych na twardzinę układową przydatność tego testu wymaga dalszej walidacji. Wydaje się, że na jego wartość wpływają również: stan ogólny chorego, współistniejąca choroba śródmiąższowa płuc, zajęcie układu ruchu. Niemniej, mimo tych ograniczeń, dzięki swej prostocie test 6MWT jest wykorzystywany w codziennej praktyce i jako punkt końcowy w badaniach klinicznych [42].

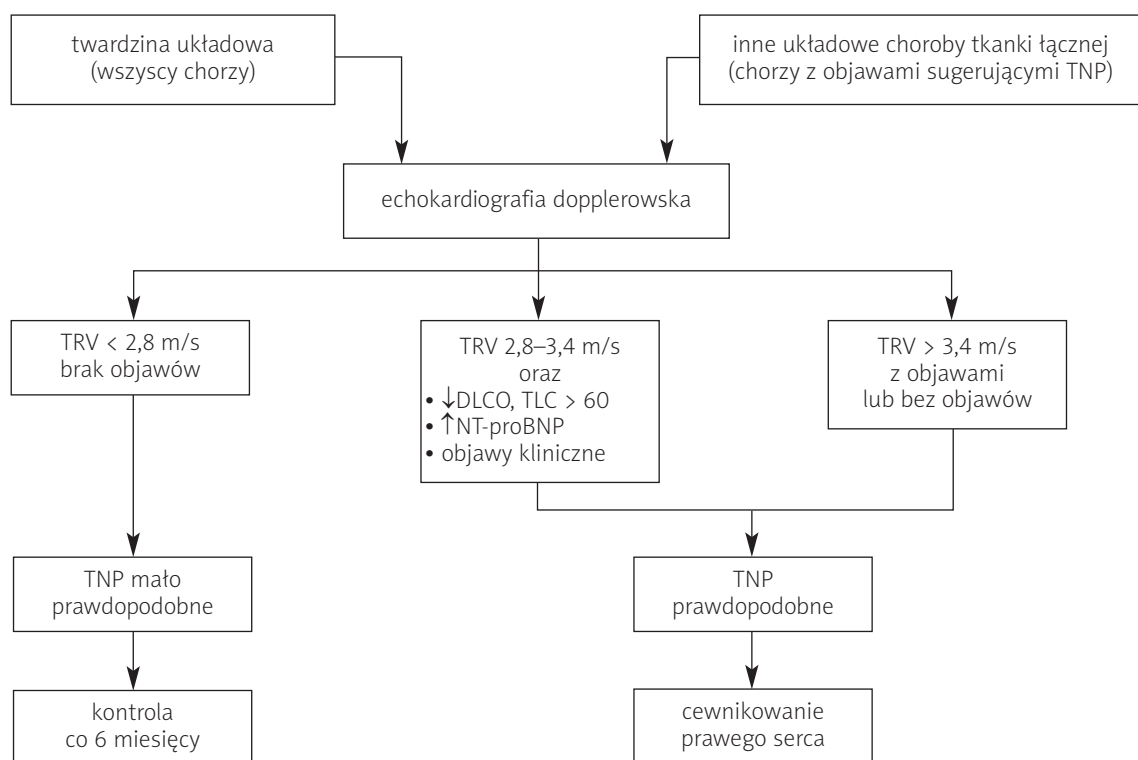
Algorytm postępowania

Optymalna strategia postępowania w celu wczesnego wykrycia TNP u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej, której wynikiem będzie poprawa rokowania, nie została jeszcze określona. Należy podkreślić konieczność edukacji chorych, przedstawienia objawów, na które powinni zwrócić uwagę podczas codziennej aktywności. Ważna jest również systematyczna okresowa kontrola ambulatoryjna [43]. Na podstawie doświadczeń ośrodków francuskich i brytyjskich proponowany jest algorytm postępowania bazujący przede wszystkim na przesiewowym badaniu echokardiograficznym (ryc. 1).

Ten sposób postępowania jest wdrażany w pracy Kliniki i Polikliniki Układowych Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii w Warszawie. Obecnie trwa wielośrodkowe badanie DETECT (*early, simple and reliable detection of PAH in systemic sclerosis*), którego wyniki pozwolą na opracowanie optymalnej strategii przesiewowej [27].

Współpraca interdyscyplinarna

Podsumowując, należy podkreślić, że prowadzenie chorego z nadciśnieniem płucnym w przebiegu chorób tkanki łącznej wymaga kompleksowego podejścia i współpracy specjalistów z różnych dziedzin. Już na etapie przesiewowym konieczna jest współpraca z kardiologiem i echokardiografistą biegłym w ocenie prawego serca. W dalszym etapie w celu rozpoznania TNP niezbędne jest cewnikowanie prawego serca. Jeśli są wskazania do leczenia farmakologicznego, powinno być ono prowadzone w specjalistycznych ośrodkach leczenia nadciśnienia płucnego. Jednak nawet wtedy konieczna jest dalsza opieka reumatologa w celu oceny zajęcia innych narządów i układów.



TRV – prędkość fali zwrotnej niedomykalności zastawki trójdzielnej (tricuspid regurgitation velocity), DLCO – pojemność dyfuzyjna dla tlenu węgla, TLC – całkowita pojemność płuc, NT-proBNP – stężenie N-końcowego BNP

Ryc. 1. Proponowany algorytm wykrywania tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej.

Fig. 1. Proposed screening algorithm for identification of pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue diseases.

Piśmiennictwo

1. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respiratory J* 2007; 30: 338-344.
2. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MAG, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *JAC* 2009; 54: S55-S66.
3. McGoon MD, Kane GC. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 191-207.
4. D'Alonzo GE, Baryt RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
5. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, et al. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 580-586.
6. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-350.
7. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 515-524.
8. Avouac J, Wipff J, Kahan A, et al. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 808-814.
9. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French IntinérAIR-Sclérodermie study. *Rheumatology* 2009; 48: 304-308.
10. Hachulla E, Launay D, Yaici A, et al. for French PAH-SSc network. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology* 2010; 49: 940-944.
11. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. 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.
12. Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomised controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
13. Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary. World Health Organization, *Evian* 1998.
14. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151-157.
15. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-2100.
16. Hubert M, Stibon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-1030.
17. Hassoun PM. Therapies for scleroderma related pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Respir Med* 2009; 3: 187-196.
18. Sanchez-Roman, Opitz CF, Kowal-Bielecka O, et al. for the EPOSS-OMERACT Group. Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography. *Rheumatology* 2008; 47: v33-v35.
19. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 145-245.
20. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 513-518.
21. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and British Society of Rheumatology. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001; 86 (Suppl. 1): I1-I13.
22. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2248.
23. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43, 405-475.
24. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131: 1917-1928.
25. National Pulmonary Hypertension Centers of the UK. Consensus statement on the management of pulmonary arterial hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart* 2008; 94: i1-i41.
26. Galie N, Hoeper MM, Hubert M, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
27. Vachieri JL, Coghlan G. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 162-169.
28. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 225-239.
29. Kowal-Bielecka O, Avouac J, Pittrow D, et al., for the EPOSS Group. Echocardiography as an outcome measure in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature analysis by the EPOSS Group. *J Rheumatol* 2010; 37: 105-115.
30. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
31. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, et al. Natriuretic peptides in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 278-284.
32. Fijałkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313-1321.
33. Allanore Y, Meune C. N-terminal pro brain natriuretic peptide: the new cornerstone of cardiovascular assessment in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 59S-63S.
34. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, et al. Neurohormonal activation in patients with systemic sclerosis-related

- pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2007; 121: 135-137.
35. Czurzyński M, Bienias P, Lichodziejewska B, et al. Non-invasive diagnostic and functional evaluation of cardiac involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 991-997.
 36. Allanore Y, Broderie D, Meune C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3503-3508.
 37. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485-1494.
 38. Allanore Y, Borderie B, Avouac J, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbone monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 284-291.
 39. Owens GR, Fino GJ, Herbert DL, et al. Pulmonary function in progressive systemic sclerosis: comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest* 1983; 84: 546-550.
 40. Steen VD, Graham G, Conte C, et al. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 765-770.
 41. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary arterial hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-492.
 42. Avouac J, Kowal-Bielecka O, Pittrow D, et al. Validation of the 6 min walk test according to the OMERACT filter: a systematic literature review by the EPOSS OMERACT group. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1360-1363.
 43. Więsik-Szewczyk E, Olesińska M. Postępowanie z chorymi na twardzinę układową. *Pol Merkur Lek* 2010; 28: 421-423.